

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1898

THÈSE

623

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE LE 21 MAI 1898, A 1 HEURE

PAR

JUSTIN JOLLY

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX
RÉPÉTITEUR A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
MEMBRE ADJOINT DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE

Né à Melun, le 6 août 1870

RECHERCHES SUR LA VALEUR MORPHOLOGIQUE

ET LA SIGNIFICATION

DES DIFFÉRENTS TYPES

DE GLOBULES BLANCS

PRÉSIDENT : M. DIEULAFOY, professeur.

JUGES : MM. { BOUILLY,
RETTERER, } agrégés.
 { THOINOT, }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.*

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1898

ANNÉE 1898

THÈSE

N°

623

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE LE 21 MAI 1898, A 1 HEURE

PAR

JUSTIN JOLLY

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX
RÉPÉTITEUR A L'ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES
MEMBRE ADJOINT DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE

Né à Melun, le 6 août 1870

RECHERCHES SUR LA VALEUR MORPHOLOGIQUE

ET LA SIGNIFICATION

DES DIFFÉRENTS TYPES

DE GLOBULES BLANCS

PRÉSIDENT : M. DIEULAFOY, professeur.

JUGES : MM. { BOUILLY,
RETTERER, } agrégés.
THOINOT, }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical.*



PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen : M. BROUARDEL

Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	{ HUTINEL.
	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.	LANNELONGUE
Anatomie pathologique.	CORNIL.
Histologie.	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils	TERRIER.
Pharmacologie	POUCHET.
Thérapeutique et Matière médicale.	LANDOUZY.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale.	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie expérimentale et comparée	CHANTEMESSE.
Clinique médicale.	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
Maladies des enfants.	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale.	{ BERGER.
	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements.	{ BUDIN.
	{ PINARD.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GLEY.	RICARD.
ALBARRAN.	HARTMANN.	ROGER.
ANDRE.	LEJARS.	SEBILEAU.
BAR.	LETULLE.	THIERRY.
BONNAIRE.	MARFAN.	THOINOT.
BROCA.	MARIE.	TUFFIER.
CHARRIN.	MENETRIER.	VARNIER.
CHASSEVANT.	NÉLATON.	WALTHER.
DELBET.	NETTER.	WEISS.
GAUCHER.	POIRIER, chef des	WIDAL.
GILBERT.	travaux anatomi-	WURTZ.
GILLES DE LA	ques.	
TOURETTE.	RETTERER.	

Secrétaire de la Faculté : M. CH. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Maîtres du Laboratoire d'Histologie du Collège de France

M. LE PROFESSEUR RANVIER

MEMBRE DE L'INSTITUT

M. LE DOCTEUR MALASSEZ

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MM. LES DOCTEURS DARIER ET SUCHARD

A mes Maîtres des Hôpitaux

M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MM. LES DOCTEURS MARIE, CUFFER, SEVESTRE,
JOSIAS, QUÉNU ET MAURIAC

M. LE PROFESSEUR BUDIN

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A M. LE PROFESSEUR FARABEUF

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

RECHERCHES

SUR LA VALEUR MORPHOLOGIQUE ET LA SIGNIFICATION
DES DIFFÉRENTS TYPES

DE GLOBULES BLANCS

On sait depuis longtemps que les globules blancs du sang et de la lymphe n'ont pas tous le même aspect. Tous n'ont pas les mêmes dimensions, tous n'ont pas un noyau semblable, tous n'ont pas les mêmes réactions histochimiques. Que signifient ces différences? Représentent-elles simplement les stades successifs de l'évolution d'une seule et même cellule, ou bien au contraire des éléments distincts? Ces variétés de formes correspondent-elles à des différences d'origine? Sont-elles fixes ou passagères? Sont-elles déterminées par des conditions physiologiques spéciales, par la différence des milieux, par les modifications que subissent ces milieux? Enfin y a-t-il là, en somme, des éléments ayant des destinées et des fonctions distinctes?

Il n'est guère possible encore de répondre à ces questions malgré tous les travaux entrepris dans cette voie pendant ces dernières années. On s'est contenté, il est vrai, souvent, de signaler les variations des différentes formes dans le sang, la lymphe, ou les exsudats, sans beaucoup s'inquiéter de la réelle signification de ces formes différentes, ou bien en leur accordant *a priori* une signification insuffisamment démontrée. Il nous semble cependant que c'est là le but à atteindre, et que les observations partielles qu'on peut faire sur ce sujet doivent avant tout contribuer à nous éclairer sur la valeur et la signification de ces types morphologiques.

La distinction des différents types de globules blancs

semble avoir été faite pour la première fois par Virchow¹, lorsque, découvrant la leucémie, il remarqua dans certains cas la prédominance dans le sang de cellules blanches ordinaires, dans d'autres, la prédominance de petites cellules² (noyaux nus, noyaux libres; leucocytes à l'état de noyau, globulins de Robin³, petits lymphocytes, petits mononucléaires des auteurs modernes). Cette distinction ne s'appuyait que sur le diamètre des éléments et sur les caractères du noyau des plus petits leucocytes. Cependant, à la même époque, Warthon Jones⁴, en même temps qu'il décrivait les mouvements amiboïdes des globules blancs, distinguait d'après l'aspect de leur protoplasma des cellules granuleuses et d'autres non granuleuses. Plus tard Max Schultze⁵, faisant une étude approfondie du sang frais de l'homme, y distinguait : 1° des formes petites de diamètre inférieur aux globules rouges, à gros noyau sphérique; 2° des formes plus grosses, à protoplasma plus riche, à noyau arrondi; 3° des formes du diamètre des globules blancs habituels, à protoplasma très finement granuleux, à noyau unique ou multiple; 4° des formes à grosses granulations réfringentes.

Virchow, en signalant la prédominance d'une de ces formes dans certains cas pathologiques, avait d'abord pensé⁶ qu'il s'agissait là d'éléments distincts. Plus tard, il les considéra comme des cellules appartenant à des phases successives du développement⁷, les globules à noyau multiple représentant les formes les plus avancées en âge.

M. Ranvier⁸, en étudiant avec de meilleures méthodes les variétés de forme du noyau des globules blancs, montra

1. VIRCHOW, *Verh. der phys. med. Ges. zu Würzb.*, II, p. 325; — *Virchow's Archiv*, 1853, t. V, p. 43, et *Pathologie cellulaire*, trad. fr. Picard, 1861, p. 141.

2. Observation qui reste vraie malgré les réserves qu'on peut faire sur l'origine liénale ou lymphatique attribuée par Virchow à ces éléments différents.

3. ROBIN, Sur quelques points de l'anatomie et de la physiologie des leucocytes (*Journal de la physiologie*, II, 1859, p. 41).

4. WARTON JONES, *Philosophical Transactions*, 1846; cité par Max Schultze.

5. MAX SCHULTZE, Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwendung bei Untersuchungen des Blutes (*Archiv. f. mikrosk. Anat.*, I, 1863, p. 1).

6. *Virchow's Archiv*, 1853, V, p. 43.

7. *Pathologie cellulaire*, trad. franc., 1861, p. 125. — Cf. aussi FREY, *Traité d'histologie*, trad. franc., 1871, p. 129.

8. RANVIER, Recherches sur les éléments du sang (*Arch. de physiol.*, 1875).

que beaucoup de ces cellules qui avaient semblé aux observateurs précédents posséder plusieurs noyaux, n'en portaient en réalité qu'un seul, mais contourné. Sur les globules vivants de l'axolotl où le noyau est visible, ce noyau changeait incessamment de forme suivant les mouvements du protoplasma. De plus, dans la lymphe et le sang des batraciens et des mammifères, le même auteur reconnaissait l'existence de globules qui, sous l'influence de l'iode, se coloraient en brun acajou, réaction de la matière glycogène; enfin, d'autres globules possédaient des granulations qui, par leurs réactions différentes, ne semblaient pas avoir toutes la même composition. Les matériaux de ces substances étaient pour lui tirés du plasma lymphatique et fixés ou transformés dans l'intérieur des leucocytes par leur activité propre. « Les cellules lymphatiques sont à ce point de vue, dit-il, des glandes unicellulaires mobiles¹. » Ce fut à cette interprétation que se rattacha Ehrlich² lorsque, partant de ses premières recherches sur le tissu conjonctif, il chercha dans les réactions colorantes une méthode précise pour caractériser les différentes granulations des leucocytes. Il montra en particulier l'affinité pour les couleurs « acides » des cellules à grosses granulations réfringentes du sang de l'homme³, l'affinité pour les couleurs « basiques » de certaines cellules granuleuses du sang dans certains cas pathologiques, et la relation qui existe entre le protoplasma finement granuleux et le noyau contourné des leucocytes dans le sang normal de l'homme. Pour ce dernier objet d'étude, la classification d'Ehrlich pouvait à peu près se superposer à celle de Max Schultze et la compléter⁴. Les cellules de la première catégorie de Schultze, ce sont les lymphocytes, petits lympho-

1. RANVIER, *Traité technique d'histologie*, 1^{re} éd., 1875, p. 175; 2^e éd., p. 147.

2. EHRLICH, *Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leukocyten* (*Zeitschr. f. klin. Med.*, I, in *Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes*, Berlin, 1891, I, p. 42).

3. EHRLICH, *Ueber die specifischen Granulationen des Blutes* (*Verhandl. der physiolog. Gesellschaft zu Berlin*, 1878-1879, n° 20, in *Farbenanalytische*, p. 5).

4. METCHNIKOFF, *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Paris, 1892, p. 131.

cytes, petits mononucléaires des auteurs; celles de la deuxième catégorie sont les grands lymphocytes, grands mononucléaires, polyeidocytes¹; celles de la troisième catégorie, ce sont les leucocytes à noyau polymorphe (polynucléaires, leucocytes à noyau bourgeonnant, deuxième variété de Hayem, leucocytes à granulations neutrophiles (ε) du sang de l'homme (Ehrlich), leucocytes vieux (Ouskoﬀ); enfin les cellules de la quatrième catégorie de Schultze sont les leucocytes éosinophiles. Nous tenons à bien dire du reste que nous n'attachons à cette classification, de même qu'à ces désignations de types et de variétés, aucune valeur taxonomique qui présage en rien de leur valeur spécifique; nous les prenons seulement comme des termes nécessaires à l'exposé du sujet.

La majorité des auteurs ont considéré le globule à noyau polymorphe comme une forme résultant du développement progressif des mononucléaires dans le sang même². D'autres

1. Nom proposé par Darier in HODARA, *Ann. de dermatologie*, 1895. Cette catégorie est la plus lâche; ainsi les figures de Schultze se rapportent bien aux « grands lymphocytes », « moyens mononucléaires », mais non aux « grands mononucléaires, grands leucocytes hyalins. »

2. FREY (*loc. cit.*); — OUSKOFF (*Le sang comme tissu* (en russe), Saint-Petersbourg, 1890); — MARQUEVITCH (Modifications des globules blancs dans les vaisseaux sanguins (th. de Saint-Petersbourg, 1895) [voir Broïdo, Travaux russes sur la leucocytose (*Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 7 septembre 1895)]); — LÖWIT (*Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe*, Iéna, 1892); — METCHNIKOFF (*loc. cit.*); — KLEIN, Die diagnostische Verwertung der Leukocytose (*Sammlung klinischer Vorträge*, n° 87, 1893; *Innere Medizin*, p. 726); — BIONDI (cité par Zenoni); — STUÉNON, Recherches sur la leucocytose dans la pneumonie aiguë (*Ann. de la Soc. des sciences méd. et natur. de Bruxelles*, t. IV, 1895). — EHRLICH avait d'abord pensé que l'évolution des formes se passait en partie dans les organes hématopoïétiques qui livraient ainsi au sang différents types de globules blancs (cf. EINHORN, Inaugural Diss., Berlin, 1884, cité par Ehrlich); plus tard, il s'est montré plus réservé sur cette question et a même admis que les organes hématopoïétiques ne livraient au sang que de petits leucocytes mononucléaires qui, par leur évolution progressive dans le sang, pendant la circulation même, formaient les grands mononucléaires et les leucocytes à noyau polymorphe (EHRLICH, *Ueber die Bedeutung der neutrophilen Körnung*, in *Farbenanalytische*, p. 425).

Au moment de livrer ce travail à l'impression, je prends connaissance du tout récent ouvrage de M. Ehrlich (P. EHRLICH und A. LAZARUS, die Anaemie, I^o Abth. : Normale und path. Histologie des Blutes, in *Specielle Pathologie und Therapie* de Nothnagel, VIII, Vienne, 1898). Voici les principales conclusions qu'on peut tirer de la partie du travail qui concerne les variétés de globules blancs : Les lymphocytes forment un groupe spécial provenant des ganglions lymphatiques. Il n'y a pas de formes de passage dans le sang entre les lymphocytes

histologistes pensent au contraire que les différents types de leucocytes sont pour la plupart des éléments différents incapables de se transformer les uns dans les autres; ils proviennent tous par une évolution divergente de la même petite cellule (lymphocyte)¹ ou bien ces petites cellules d'origine sont déjà différenciées².

Pour Kantack et Hardy, la cellule à grosses granulations éosinophiles et la cellule « hyaline » sont « des unités morphologiques aussi distinctes que les cellules striées et les cellules lisses du tissu musculaire ». Entre ces deux manières de voir opposées se placent des opinions intermédiaires suivant lesquelles une parenté n'existerait qu'entre certaines formes. Tous les mononucléaires, par exemple, formeraient un groupe unique, tandis que les polynucléaires ne proviendraient pas des mononucléaires³.

La solution du problème reste donc en suspens. Nous n'avons nullement la prétention de l'indiquer ici et la réponse à toutes les questions que nous posions en commençant ne sera peut-être pas de longtemps donnée. Nous nous sommes seulement attaché à quelques-uns des points du sujet; ce sont ces recherches que nous exposerons. Nous examinerons successivement au point de vue de la distinction de ces types : 1° la valeur du diamètre des éléments et de la forme du noyau; 2° la valeur de certaines propriétés physiologiques; 3° la valeur de certaines réactions histo-chimiques du protoplasma.

phocytes et les leucocytes à noyau polymorphe. Ces derniers forment aussi un groupe spécial naissant pour une petite part de la transformation dans le sang des grands mononucléaires à noyau incurvé, mais pour la plupart provenant de la moelle osseuse. Les éosinophiles constituent aussi un groupe à part et proviennent de la moelle des os.

1. GULLAND, On the granular leucocytes (*Journal of physiology*, XIX, 1896, p. 385).

2. KANTHACK and HARDY, The morphology and distribution of the wandering cells of mammalia (*Journal of physiology*, XVII, 1894, p. 81).

3. ZENONI, Ueber die Entstehung der verschiedenen Leukocytenformen des Blutes (*Ziegler's Beiträge*, 1894, t. XVI, p. 537).

I

VALEUR DU DIAMÈTRE DES ÉLÉMENTS ET DE LA FORME DU NOYAU

La distinction des différents types de globules blancs dans le sang est-elle justifiée par des différences morphologiques tranchées ou bien existe-t-il toutes les formes de passage?

Technique. — Je me suis servi pour cette étude de préparations de sang étalé en couche mince sur lame au moyen du dos d'une lame rodée et desséchée rapidement par agitation à l'air libre. La préparation est fixée par l'action instantanée d'une solution d'acide chromique à 1 p. 100 (Malassez)¹, ou par les vapeurs d'acide osmique; le sublimé en solution saturée, les mélanges de sublimé et d'acide chromique, l'alcool au tiers (qui ne conserve pas l'hémoglobine des globules rouges), le mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther m'ont donné aussi de bons résultats. Comme colorant du protoplasma, j'ai surtout employé l'éosine, comme colorant nucléaire, l'hématoxyline nouvelle de Ranvier, l'hématéine, le bleu de méthylène, la thionine.

Sur des préparations de sang de l'homme traitées de cette façon, si on examine les globules à noyau arrondi, on se rend compte qu'il existe entre les formes extrêmes une différence très marquée: d'une part, les plus petits globules qui ont un gros noyau très colorable remplissant presque tout l'élément; d'autre part, les grandes cellules à noyau plus grand, ovalaire ou légèrement échancré, faiblement coloré et entouré d'une grande quantité de protoplasma. Mais si on observe les éléments intermédiaires par leurs dimensions, on voit qu'à mesure qu'on examine des éléments plus volumineux, on se rapproche davantage du type extrême. Au point de vue morphologique il existe ainsi tous

1. Pour plus de détails sur cette technique, cf. *Archives de méd. exp.*, 1896, Sur la numération des différentes variétés de globules blancs.

les types intermédiaires entre les plus petits et les plus grands mononucléaires.

Existe-t-il aussi tous les types intermédiaires entre les leucocytes à noyau arrondi et les leucocytes à noyau polymorphe ?

La plupart des leucocytes à noyau polymorphe (leucocytes à noyau polymère, lobé, bourgeonnant, découpé, multiple, fragmenté, leucocytes polynucléaires) étaient considérés autrefois comme possédant plusieurs noyaux séparés. M. Ranvier a montré que ces formes réellement plurinucléées étaient moins nombreuses qu'on ne le croyait. Ehrlich, Flemming¹, Heidenhain² ont de nouveau insisté sur ce point. Pour Flemming même, dans les cas où les noyaux (ou fragments de noyaux) semblent bien séparés, ils sont en réalité réunis par des filaments nucléaires très fins. C'est la raison pour laquelle M. Ranvier s'est élevé contre l'épithète de polynucléaire qui leur est donnée le plus souvent ; il faut dire, il est vrai, que la plupart des auteurs n'emploient cette désignation que parce qu'elle est commode, et se rendent bien compte qu'elle ne s'applique pas à la lettre³. Le noyau multiple n'est qu'une forme exagérée du noyau découpé ; on s'en rend compte en examinant les noyaux contournés moniliformes, et aussi en voyant à côté les unes des autres des cellules renfermant un noyau bourgeonnant et étoilé, et d'autres renfermant plusieurs noyaux séparés en forme de larmes dont la partie effilée regarde le centre de la cellule comme s'ils étaient ainsi écartés d'un point central commun⁴. Quant aux noyaux annulaires, nous pensons, d'après l'examen comparatif des formes intermédiaires, qu'ils proviennent d'un noyau en U dont les branches se sont rejointes, et que leur aspect n'est qu'un des résultats du remaniement de la forme du noyau, au même titre que les figures en V, E, X, S, etc.,

1. FLEMMING, Ueber Theilung und Kernformen bei Leukocyten, etc. (*Arch. f. mikr. Anat.*, 1891, 37, p. 249).

2. HEIDENHAIN, Kern und Protoplasma, in *Festschr. Kölliker*, Leipzig, 1892, p. 159.

3. Cf. METCHNIKOFF, *loc. cit.*, p. 133.

4. Des formes semblables ont été figurées et décrites par SHERRINGTON sous le nom de globules en rosace (*Proceedings of the Royal Society of London*, vol. LV, 1894, p. 187, pl. I, fig. 6 et 7).

interprétation déjà donnée par Denys¹ pour les cellules semblables de la moelle osseuse². Nous parlons de la plupart des noyaux annulaires du sang de l'homme et du chien, mais il n'est pas sûr qu'on puisse étendre cette interprétation à tous les leucocytes à noyau annulaire. Dans la lymphe péritonéale du rat, par exemple, le nombre de ces cellules, la régularité de l'anneau laissent supposer des conditions de formation peut-être différentes.

Au point de vue des formes de transition entre les globules à noyau polymorphe et les grands globules mononucléaires, on peut se demander s'il est possible de considérer comme tels, à l'exemple de beaucoup d'auteurs, les globules qui par les dimensions, l'aspect du protoplasma, le peu de colorabilité du noyau ont les caractères des grands mononucléaires, mais dont le noyau est plus ou moins étranglé ou incurvé³. A notre avis, ils se rapprochent beaucoup plus des grands mononucléaires à noyau ovalaire que des leucocytes à noyau polymorphe et ne constituent pas des formes intermédiaires absolument nettes. En tout cas, ces formes sont toujours peu nombreuses, aussi bien à l'état normal que dans les cas pathologiques où le nombre des leucocytes à noyau polymorphe est augmenté. Il est difficile aussi de considérer comme formes de passage nettes ces leucocytes à noyau bourgeonnant pâle dont le diamètre, comme l'a fait remarquer M. Malassez⁴, est ordinairement plus grand que celui des leucocytes à noyau bourgeonnant habituels; ces formes

1. DENYS, La cytodièrese des cellules géantes et des petites cellules incolores de la moelle des os (*la Cellule*, 1886, II, p. 245).

2. Ces noyaux annulaires ont été décrits par ARNOLD dans les leucocytes de la moelle des os, par FLEMMING dans les leucocytes des tissus de la salamandre. Ils ont été étudiés dans la lymphe péritonéale du rat, où ils sont très abondants, par M. RANVIER et par KANTHACK et HARDY; ils rappellent ceux qui ont été trouvés dans différentes cellules épithéliales par FLEMMING, HATSCHKE, REINKE; VON KOSTANECKI, MEVES et HENNEGUY ont montré que, dans certaines cellules épithéliales, ils dérivent de noyaux en division indirecte dont la membrane s'était prématurément constituée à l'intérieur de la couronne formée par les anses chromatiques, par suite de la disparition trop tardive de l'extrémité du fuseau achromatique (cf. HENNEGUY, *Leçons sur la cellule*, Paris, 1896, p. 398).

3. « Uebergangsformen » (Ehrlich); « Formes intermédiaires » (Stiénon).

4. MALASSEZ, Remarques sur la coagulation du sang (*Soc. de biol.*, 13 juin 1896, p. 597).

aussi sont peu communes. Les véritables formes intermédiaires nous semblent rares. On remarquera que (pour le sang normal du chien et de l'homme en particulier) si l'on met de côté les globules à noyaux peu colorés, les cellules à noyau bourgeonnant ont toutes un noyau très découpé.

L'étude du diamètre des différents types complète les observations précédentes. La distinction de ces types ne pouvant se faire avec certitude sur du sang frais ou sur du sang simplement desséché, je me suis servi de préparations fixées par l'acide chromique après dessiccation, colorées à l'hématéine et à l'éosine et montées dans la glycérine. J'ai apprécié l'erreur causée par l'aplatissement du globule par comparaison avec le sang frais. Pour l'évaluation du diamètre, je me suis servi de la technique indiquée par M. Malassez pour les globules rouges¹. Les observations comparatives faites de cette façon sur le sang normal de l'homme m'ont montré les faits suivants : les globules à noyau polymorphe ont un diamètre assez fixe voisin de 12 μ avec des écarts de 10-14 μ . Les diamètres beaucoup plus petits, se rapprochant de 7 μ sont exceptionnels; je ne les ai jamais vus dans le sang normal, mais je les ai trouvés dans le sang de plusieurs leucocythémiques et aussi dans le sang d'une femme très anémique, observée dans le service de mon maître M. Dieulafoy, qui présentait à l'autopsie un ulcère de l'estomac avec périgastrite suppurée. Il semble bien que ce soient ces globules qui aient été décrits par Spilling² dans la leucémie sous le nom de globules nains et plus tard par Rieder³ dans certaines anémies. Au contraire, tous les diamètres intermédiaires existent entre les formes à noyau arrondi, toute distinction précise est arbitraire, et c'est seulement parce que c'est un mode de comparaison simple et pratique que nous ne considérerons comme petits mononucléaires que les globules d'un diamètre égal ou inférieur à celui des globules rouges. A ce propos il n'est peut-être pas inutile de faire remarquer

1. MALASSEZ, Nouveau procédé pour la mensuration des globules sanguins, règle globulimétrique (*Soc. de biol.*, 5 janvier 1889).

2. E. SPILLING, Ueber Blutuntersuchungen bei Leukämie (Inaugural Dissertation, 1880, in *Farbenanalytische*, p. 51).

3. RIEDER, Beiträge zur Kenntniss der Leukocytose, Leipzig, 1892, p. 7.

que les auteurs qui s'étaient tracé cette règle ne l'ont pas toujours observée, d'où les divergences qu'on remarque dans certains chiffres. Il est vrai qu'il existe dans le sang normal de l'homme des éléments, qui, pour les caractères du noyau, du protoplasma si peu abondant qu'il est difficile à voir, sont semblables aux petits mononucléaires, mais pourtant dépassent le diamètre des globules rouges. Ces éléments peuvent atteindre une assez grande taille (9 μ) dans certains cas de lymphadénie où les petits leucocytes dominent. Dans le sang normal, lorsque les leucocytes atteignent cette dimension, on voit presque toujours le protoplasma un peu plus abondant (moyens mononucléaires (Malassez), grands lymphocytes de quelques auteurs).

Existe-t-il entre les petites formes mononucléaires et les globules à noyau polymorphe des formes de passage directes?

La plupart des auteurs voient dans la succession des formes différentes une série unique et continue. Gulland¹ a cependant résolu implicitement la question par l'affirmative, car pour lui, les leucocytes polynucléaires, hyalins (grands mono.) et éosinophiles, sont trois types distincts dérivant d'un type embryonnaire unique; mais ces conclusions s'appuient plutôt sur des considérations d'ordre général que sur l'étude des formes intermédiaires.

Voici ce que nous avons trouvé dans le sang normal de l'homme : Les plus petits mononucléaires, ceux qui ont un diamètre inférieur à celui des globules rouges, ont un noyau arrondi. Les petits mononucléaires qui atteignent le diamètre des globules rouges ont quelquefois un noyau fortement échancré sur un bord. Cet aspect se retrouve aussi et peut-être un peu plus souvent sur les leucocytes à noyau arrondi qui ont un diamètre un peu supérieur à celui des globules rouges. De véritables formes de passage entre les mononucléaires de diamètre moyen et les leucocytes à noyau polymorphe sont assez rares dans le sang normal, mais dans certains sangs leucocythémiques, on trouve, les unes à côté des autres, absolument toutes les formes intermédiaires

1. GULLAND, *loc. cit.*

entre ces deux types. Enfin, on trouve dans certains sangs pathologiques, des globules à noyau polymorphe de dimensions très petites, nous avons déjà eu l'occasion d'en parler.

Ainsi, on rencontre tous les intermédiaires entre les plus petits mononucléaires et les plus grands. Les globules à noyau polymorphe constituent au contraire une variété plus définie. Les formes intermédiaires aux grands mononucléaires et aux leucocytes à noyaux bourgeonnants sont peu nettes et peu nombreuses. Enfin, il existe un certain nombre de formes, qu'on pourrait rattacher à une série progressive allant des petits mononucléaires aux leucocytes à noyau polymorphe, mais dont tous les éléments ne se trouvent nombreux et nets que dans des cas pathologiques. Quant aux cellules granuleuses, c'est seulement en étudiant les réactions histo-chimiques des globules blancs que nous chercherons à voir si ces formes sont morphologiquement distinctes, ou si elles se relient aux variétés voisines.

Nous devons maintenant nous demander si toutes les formes que nous voyons sur les préparations de sang fixées comme nous l'avons indiqué sont des formes intactes, ou si certaines d'entre elles ne correspondent pas à des globules altérés. La question est importante. Löwit accorde beaucoup de valeur à l'action du plasma sur le diamètre des globules blancs; dans plusieurs travaux, il a insisté sur la facilité d'altération des globules blancs dans le sang, à l'air, et même dans les vaisseaux ¹.

Pour Botkine ², tous les globules qu'on a désignés sous le nom de grands lymphocytes, grands mononucléaires ne sont que des petits mononucléaires gonflés par l'action du plasma sanguin ou lymphatique. Ces conclusions s'appuient sur l'observation *in vitro* de la lymphe du canal thoracique du chien. Elles nous semblent beaucoup trop absolues et générales.

Dans le sang de l'homme, dans la lymphe des batraciens,

1. LÖWIT, Ueber Neubildung und Zerfall der weissen Blutkörperchen (*Sitz. der K. Akad. der Wissensch. Wien*, 1885, t. 92, p. 421; et *Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe*, Iéna, 1892).

2. BOTKINE, Zur Morphologie des Blutes und der Lymphe (*Virchow's Archiv*, 1896, t. 145, p. 369).

observés *in vitro*, on constate bien au bout d'un temps variable le gonflement de globules morts et altérés. Mais ce phénomène ne se produit pas si rapidement que le veut Botkine. D'un autre côté, si à une goutte de sang de l'homme on mélange une goutte d'eau distillée, qu'on étale, fixe le mélange et colore la préparation, on se rend compte de l'action plus ou moins énergique de l'eau en différents points par la dissolution plus ou moins complète de l'hémoglobine du globule rouge. Or, sur ces préparations, il ne semble pas que les formes grands mononucléaires à protoplasma hyalin augmentent et on retrouve des petits mononucléaires en aussi grande quantité que sur la préparation du sang auquel on n'a pas ajouté d'eau.

Sans admettre les conclusions de Botkine, nous ne rejetons pas absolument la possibilité du gonflement de certains mononucléaires dans le sang dans certaines circonstances, et certaines formes à protoplasma hyalin, abondant, dont le noyau au lieu d'être ovalaire et pâle est arrondi et bien coloré, pourraient peut-être s'y rapporter. Nous donnerons du reste plus loin sur cette question de nouveaux faits. Quant à ces formes, fréquentes sur les préparations de sang du lapin, par exemple, où le noyau n'apparaît plus que comme une tache diffuse sans limites nettes située à la périphérie, ce sont là des altérations probablement artificielles, nous voulons dire produites en dehors du vaisseau ¹.

1. KLEIN (*loc. cit.*) a proposé le nom de « Leukocytschatten » pour certains grands mononucléaires à noyau pâle. On trouvera bien décrits et figurés dans son travail certains polynucléaires à noyau diffus qu'il considère avec raison comme des formes altérées; seulement il s'agit peut-être là d'altérations artificielles. Il a bien figuré aussi les éosinophiles dont toutes les granulations sont écartées les unes des autres et disséminées sur une grande surface. Cette dissémination des granulations des leucocytes granuleux a été décrite par beaucoup d'auteurs et elle est facile à observer *in vitro*, sur le leucocyte vivant où elle se produit assez brusquement. Il n'est pas sûr cependant que ces formes qui ont, pour ainsi dire, éclaté, soient, absolument, toutes définitivement détruites, car, quelquefois, on en peut voir qui, après avoir disséminé ainsi brusquement leurs granulations sur une grande surface, sont capables ensuite de les ramener les unes à côté des autres; dans ce cas, on a assisté à un étalement brusque et non à une véritable destruction.

VALEUR DES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES

La distinction des différents types de globules blancs est-elle justifiée par des propriétés physiologiques différentes ?

Pour répondre à cette question, nous ne nous sommes adressé qu'à la propriété la mieux connue et la plus facile à observer des globules blancs, leur capacité de changer de forme et de se déplacer.

Ici, il y a une difficulté de technique qui se pose; c'est que la différenciation des divers types morphologiques est très difficile à faire dans le sang frais. En effet, comme M. Ranvier ¹ s'est attaché à le montrer, on ne voit qu'exceptionnellement le noyau des leucocytes vivants, sauf chez les batraciens urodèles, l'axolotl en particulier. Max Schultze reconnaît qu'on le voit mal et que ses limites sont indistinctes; sa description du noyau des leucocytes du sang frais de l'homme est du reste fort imparfaite. Il nous paraît impossible de différencier avec certitude les types morphologiques du sang vivant par l'examen du noyau, bien que certains auteurs aient cru pouvoir baser des conclusions sur de pareilles constatations. D'un autre côté, le noyau des globules blancs ne prend les matières colorantes qu'une fois que la cellule est morte (Ranvier) ².

A. — *Examen du sang frais de l'homme* ³.

Dans le sang normal de l'homme, on peut constater que, d'une manière générale, les plus petits globules blancs ne

1. RANVIER, *Arch. de physiol.*, 1875, et *Leçons sur la cornée*, Paris, 1881, p. 160.

2. Je n'ai pas obtenu ici de résultats avec les « colorations vitales », employées pour l'étude des infusoires par Brandt, Certes, Henneguy, et même pour les leucocytes de la lymphe de la grenouille, par CERTES (*C. R. de l'Ac. des sciences*, 1881, t. 92, n° 8). Je ne pense pas que cette méthode convienne à l'objet que j'étudie. (Cf. au sujet des colorations vitales : BOLLES LEE et HENNEGUY, *Traité des méthodes techniques de l'anatomie microscopique*, 1896, p. 72, 145 et 468.)

3. Je me suis servi pour cette étude de la platine chauffante de M. MALASSEZ (*Arch. de physiol.*, 1886), que sa simplicité rend très applicable aux recherches cliniques. Pour les mouvements amiboïdes dans le sang, j'emploie la chambre à air de M. Malassez dont le plateau est sur le même plan que la

présentent pas de mouvements amiboïdes et que les globules à grosses granulations réfringentes en présentent; c'est ce que Max Schultze avait vu¹. Seulement ces deux espèces de globules sont rares dans le sang normal. J'ai voulu m'adresser aussi à d'autres objets d'étude, à des sangs contenant en plus grande quantité ces types de leucocytes faciles à distinguer dans le sang frais. J'ai eu l'occasion d'examiner à ce point de vue quatre cas de leucémie.

Les observations I et IV concernent des leucémies avec tumeur splénique, hypertrophie ganglionnaire, leucocytes très nombreux dans le sang avec proportion à peu près égale de grands mononucléaires et de polynucléaires et de 2 à 6 p. 100 d'éosinophiles. L'observation II concerne un cas de leucémie ganglionnaire, avec leucocytes du sang peu augmentés de nombre et comprenant surtout des petits mononucléaires. L'observation III était un cas mixte; l'état du sang était à peu près le même que dans le cas précédent, mais il existait une tumeur splénique volumineuse.

OBSERVATION I². — B... Pierre, 58 ans, entré à l'Hôtel-Dieu, salle Saint-Louis, n° 3, le 23 février 1897. Sans antécédents pathologiques, perte des forces depuis 2 ans 1/2. Alité depuis 6 mois. Dyspnée, oligurie, nuage d'albumine dans les urines. Tumeur splénique énorme. Hypertrophie des ganglions inguinaux, axillaires et sterno-mastoïdiens. Œdème généralisé.

Examen du sang le 4 mars :

R = 2 140 000

B = 340 000

Examen des préparations de sang fixées et colorées : Peu de petits mononucléaires. Nombreux globules à noyau polymorphe (52 p. 100); 42 p. 100 de grands et moyens mononucléaires; 6 p. 100 de leucocytes

surface de la lame; les chambres à air qui ont une certaine profondeur conviennent surtout à l'examen de la lymphé. Les numérations qui suivent ont été faites avec les appareils de M. Malassez; pour la numération des différents types de globules blancs, je me suis servi de la technique que j'ai indiquée dans un précédent travail (*Archives de méd. exp.*, 1896).

1. Pour Max Schultze, les globules de la 1^{re} variété sont absolument immobiles, les globules de la 2^e variété présentent des modifications de forme sans mouvements de reptation. Ceux de la 3^e variété montrent toutes les formes de mouvements et de déplacements qui ont été prises comme types de l'activité amiboïde, ceux de la 4^e variété présentent une activité égale, mais leur protoplasma est moins diffus dans son étalement.

2. Recueillie dans le service de M. le Dr Gingeot, grâce à l'obligeance de mon collègue M. Sicard.

éosinophiles à noyau polymorphe, à deux noyaux ou à un seul noyau. Pas de globules à granulations « basophiles ». Globules rouges nucléés.

Examen du sang le 7 mars :

$$R = 2\,160\,000$$

$$B = 380\,000$$

Examen des mouvements amiboïdes les 4, 7, 9 et 10 mars. Mort le 10 mars.

Autopsie. — Petite quantité de liquide séreux dans la cavité péritonéale; congestion des bases des deux poumons; pas d'hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques. Caillots d'aspect purulent dans les cavités cardiaques. Foie, 2 720 grammes. Rate énorme, 1 740 grammes, 25 centimètres dans son plus grand diamètre. Reins gros. Nombreux ganglions mésentériques lombo-aortiques et spléniques; hypertrophie des ganglions axillaires, inguinaux et iliaques. Rien d'anormal au tube digestif, aux capsules surrénales et au cerveau.

Obs. II^e. — S... Gaspard, 62 ans, entré le 28 janvier 1897 à l'hôpital Necker, salle Vernois, lit n° 19. Pas d'antécédents pathologiques. Perte des forces depuis 5 ans. Apparition des premières tumeurs ganglionnaires il y a 1 an. Actuellement, existence de tumeurs ganglionnaires volumineuses au niveau des régions sous-maxillaires, sterno-mastoïdiennes, axillaires et inguinales. Pas d'hypertrophie splénique. Râles sibilants des deux poumons, dyspnée, cornage la nuit. Le 12 mars apparition au bras gauche d'une tumeur au niveau d'une pustule de vaccine; la pustule laisse une ulcération qui s'agrandit, et repose sur une tuméfaction dure, du volume d'un œuf de pigeon.

Examen du sang le 28 février :

$$R = 2\,300\,000$$

$$B = 9\,600$$

Examen des préparations de sang fixées et colorées : Le plus grand nombre des globules blancs sont des petits mononucléaires à gros noyau, à protoplasma à peine visible. Quelques-uns atteignent jusqu'à 9 μ . Leur ensemble forme 56 p. 100 du nombre total des leucocytes. Pas de globules de grande taille à noyau unique arrondi ou légèrement incurvé. Leucocytes à noyau polymorphe peu nombreux (12-13 p. 100). Éosinophiles rares (1 p. 100). Pas de « basophiles ». Quelques rares globules à noyau polymorphe de petite taille. Pas de globules rouges nucléés.

Examen du sang le 6 mars :

$$R = 2\,720\,000$$

$$B = 11\,000$$

Examen des mouvements amiboïdes les 12 et 16 mars. Mort le 24 mars.

1. Recueillie dans le service de mon maître M. le Dr Cuffer, grâce à l'obligeance de mon collègue M. Terrien.

Autopsie. — Œdème et emphysème des deux poumons. Nombreux et volumineux ganglions médiastinaux et trachéo-bronchiques; le pneumogastrique droit est étalé et divisé en filets sur l'un deux. Cœur, 330 grammes, lésions légères d'athérome de l'aorte. Foie, 2 700 grammes. Rate, 480 grammes, 14 cm. × 10 cm. Rein gauche sain unique (450 gr.). Hypertrophie considérable des ganglions iliaques, spléniques, lombo-aortiques, mésentériques; masse ganglionnaire énorme recouvrant le rein gauche, pesant 650 grammes et se reliant à une masse contenue dans la fosse iliaque du même côté. Hypertrophie des plaques de Peyer de l'iléon.

L'examen histologique a montré que la tumeur ulcérée du bras avait la structure du tissu des ganglions lymphatiques.

OBS. III¹. — D... Jules, 58 ans, entré le 23 mars 1897 à l'hôpital Saint-Louis, salle Bazin, n° 3. Début en 1891 par l'hypertrophie des amygdales, qu'on lui excise, et par l'apparition d'une masse ganglionnaire de la région sterno-mastoïdienne gauche, actuellement énorme. Perte des forces depuis 1 an. Hypertrophie de l'amygdale droite. Hypertrophie des ganglions inguinaux. Le foie dépasse le rebord des fausses côtes de deux travers de doigt. Rate énorme, presque aussi volumineuse qu'un fœtus à terme. Œdème des jambes. Râles de congestion des deux poumons.

Examen du sang et des mouvements amiboïdes le 15 avril.

R = 1 394 000

B = 26 400

Examen des préparations de sang fixées et colorées : Le plus grand nombre des globules blancs sont des petits mononucléaires à gros noyau arrondi bien coloré, à protoplasma peu visible; un certain nombre dépassent sensiblement le diamètre des globules rouges. Ces cellules forment environ 60 p. 100 du nombre total des leucocytes. Leucocytes à noyau polymorphe peu nombreux (5 p. 100). Peu de globules mononucléaires de grande taille. Pas de « basophiles », éosinophiles très rares.

Mort le 20 mai; l'autopsie n'a pu être pratiquée.

OBS. IV². — D... Julienne, 28 ans, entrée le 23 juin 1897 à l'hôpital Necker, salle Monneret, lit n° 27. Perte des forces depuis 2 ans. Pâleur, amaigrissement faisant contraste avec l'augmentation de volume du ventre due à l'hypertrophie de la rate dont la hauteur de matité mesure 27 centimètres et dont la surface, facile à explorer, ne présente ni inégalités, ni bosselures. Pas d'hypertrophie ganglionnaire appréciable en aucune région. L'examen des autres organes donne des renseignements négatifs.

1. Recueillie dans le service de M. le Dr Hallopeau, grâce à l'obligeance de mon collègue M. Weil.

2. Recueillie dans le service de M. le Dr Rendu, grâce à l'obligeance de mon collègue M. Hallé.

Examen du sang le 11 juillet :

R = 3 166 000

B = 240 000

Examen des préparations de sang fixées et colorées : La morphologie de ce sang se rapproche beaucoup de celle de l'observation I. Les petits mononucléaires sont rares; la majorité des globules blancs est formée par des mononucléaires de grande taille, les leucocytes à noyau polymorphe sont un peu moins nombreux (35 à 39 p. 100). Eosinophiles (3 p. 100) à noyau polymorphe, à deux noyaux, ou à un seul noyau gros et ovalaire. Pas de leucocytes « basophiles ». Petits leucocytes à noyau polymorphe. Globules rouges nucléés.

Examen du sang le 15 juillet :

R = 3 112 000

B = 380 000

Examen des mouvements amiboïdes les 11 et 15 juillet. Sortie le 18 juillet. N'a pas été revue.

Il serait trop long de rapporter le compte rendu détaillé de toutes les expériences que j'ai faites sur le sang de ces malades; je me contenterai de les résumer ainsi :

1° Chez ces quatre malades, j'ai pu observer facilement les mouvements des globules blancs du sang à une température de 35° à 40°. Mais pour des raisons inconnues, tenant peut-être à une faute de technique inaperçue, dans une des expériences concernant l'observation I, ces mouvements ne se sont pas produits; ceci peut expliquer peut-être l'opinion des auteurs, qui, ne répétant pas suffisamment les observations, ont, à tort selon nous, considéré les globules blancs du sang leucémique comme des éléments en général paralysés, en train de mourir, ou même morts.

2° Les différences d'activité qu'on observe entre les globules semblent surtout en rapport avec des différences morphologiques, ce qui confirme les observations partielles de Biesadecki¹, Gilbert², Maurel³, Mayet⁴, Löwit⁵, Roux⁶,

1. BIESADECKI, cité par Müller.

2. GILBERT, in *Traité de médecine* par Charcot et Bouchard, II, p. 532.

3. MAUREL, Note sur quelques caractères distinctifs des globules blancs de la leucocythémie splénique, etc. (*Soc. de biol.*, 24 juillet 1897).

4. MAYET, Sur les éléments figurés du sang leucocythémique (*C. R. Ac. des sciences*, 12 mars 1888).

5. LÖWIT, *Sitz. der K. Ak. der Wissenschaften Wien.*, Abth. III, 1887,

6. ROUX, *Province médicale*, Lyon, 1890, t. LXIV, p. 300.

Müller¹ et surtout les conclusions du travail important de Rieder².

Les globules les plus petits, dont le diamètre était égal ou inférieur à celui des globules rouges, n'ont pour ainsi dire jamais présenté de mouvements, ni de déformations. Cependant, dans plusieurs expériences concernant les observations I, II, IV, nous avons constaté des mouvements amiboïdes véritables de leucocytes qui à l'état de rétraction étaient d'un diamètre sensiblement voisin de celui des globules rouges ou seulement un peu supérieur. Il s'agissait là tantôt de l'émission de simples pseudopodes courts et minces, tantôt de déformations considérables et rapides, avec déplacements. Nous sommes portés à croire que certains de ces globules étaient de petits leucocytes mononucléaires, mais il est impossible de l'affirmer, car il existait, sur les préparations fixées et colorées, des globules à noyau polymorphe de petite dimension. Nous rapprochons de cette constatation ce fait que Rieder aurait observé quelquefois les mouvements des plus petits globules, mais seulement dans certaines anémies; or, c'est dans les anémies qu'il a décrit des globules à noyau polymorphe de petite taille.

3° Les leucocytes doués d'une activité véritable étaient en nombre variable. Dans les observations I et IV c'était le 1/10, le 1/5, le 1/4, le 1/3 même des globules qui bougeaient. Dans les observations II et III ils étaient plus rares. Ces globules correspondaient à des cellules moyenne taille, à protoplasma réfringent, très finement granuleux. Il m'a été impossible d'avoir la certitude qu'il s'agissait là de leucocytes à noyau polymorphe; mais on remarquera que les deux observations dans lesquelles les globules actifs étaient peu nombreux sont précisément les cas où ces formes à noyau bourgeonnant étaient rares.

4° A côté des globules présentant de véritables mouvements amiboïdes, il en était d'autres qui offraient des mouvements très atténués; c'étaient des changements de forme

1. MÜLLER, Die Morphologie des leukämischen Blutes, etc. (*Centralbl. f. allg. Pathol. u. Path. Anatomie*, Juli 1894, p. 616).

2. RIEDER, *loc. cit.*, p. 383.

sur place, lents et peu considérables, formation de bosselures à grands rayons, passage d'une forme arrondie à une forme ovulaire ou bilobée, etc. Ces mouvements étaient visibles dans les observations I et IV et appartenaient surtout à des globules de grande taille, à protoplasma peu réfringent et très finement granuleux. Ces mouvements atténués semblent avoir été vus avant nous par Rieder. Il n'est pas certain qu'ils appartiennent à des formes spéciales et grandes, aux grands globules à noyau ovulaire, par exemple, comme j'avais d'abord été porté à le croire; il se peut que leurs grandes dimensions ne tiennent qu'à leur étalement. Dans ces observations de leucémie, le protoplasma des grands mononucléaires était finement granuleux. Cela est ainsi souvent dans la leucémie, comme Ehrlich¹ l'a fait le premier remarquer.

5° Pour les globules à granulations réfringentes, les résultats ont varié suivant les cas; ceci explique encore les divergences de vues possibles. Dans l'observation I, ces éléments n'ont jamais présenté de véritables mouvements de progression, mais presque constamment, des déformations lentes et peu considérables avec déplacement des granulations. Dans l'observation III, je n'ai eu l'occasion d'observer aucun de ces globules. Dans les observations II et IV, dans toutes les expériences, presque tous les globules à granulations réfringentes que j'ai vus présentaient des mouvements actifs. Cela était frappant surtout dans l'observation IV où ces globules étaient plus nombreux. Il s'agissait là de cellules éosinophiles, comme le montrait l'examen morphologique : le sang de ces malades ne contenait pas de cellules granuleuses « basophiles »². Ces globules granuleux actifs présentaient des

1. EHRLICH, Ueber die Bedeutung der neutrophilen Körnung (*in Farben-analytische*, p. 125).

2. Les grandes cellules granuleuses de la lymphe péritonéale du rat sont immobiles (RANVIER, Sur les éléments anatomiques de la sérosité péritonéale, *C. R. de l'Ac. des sciences*, 14 avril 1890). Les granulations de ces cellules se colorent vivement par le bleu de méthylène et les violets de méthyle, et répondent ainsi à la granulation γ d'Ehrlich. Or, Ehrlich a montré qu'on pouvait observer dans certains cas de leucémie des cellules portant des granulations ayant la même affinité pour les couleurs « basiques ». Ces cellules sont-elles capables de mouvements? C'est ce qu'on ne sait pas encore. Si elles étaient immobiles, comme les cellules analogues de la lymphe péri-

mouvements de progression et des changements de formes caractéristiques et rapides. Je ne puis donc accepter l'opinion de M. Renaut¹ suivant laquelle les globules granuleux seraient des cellules à peu près immobilisées. Ces mouvements des leucocytes granuleux du sang leucémique avaient déjà été vus au contraire par Mayet², Weiss³, Müller et Rieder; seulement Müller et Rieder⁴ les ont vus dans les cas qu'ils ont observés plus rares que dans le sang normal et ont voulu jusqu'à un certain point faire de cette constatation un élément de diagnostic, opinion qu'on ne peut conserver.

Ce que nous venons de dire des mouvements amiboïdes des cellules éosinophiles du sang dans la leucémie ne serait peut-être pas applicable *a priori* aux éosinophiles du sang normal. Il n'est pas absolument sûr, en effet, qu'on puisse assimiler les deux catégories de cellules, d'autant plus qu'elles présentent certaines particularités du noyau sur lesquelles nous aurons l'occasion d'insister. C'est pourquoi, nous avons cherché un sang moins altéré que celui de la leucocythémie, et qui contient des cellules granuleuses plus nombreuses, et par conséquent plus faciles à étudier que dans le sang normal. Nous avons trouvé cet objet d'étude chez un jeune lépreux⁵, dont le sang contenait 23 p. 100 de cellules éosinophiles. Pendant une heure et déjà à partir de 30°, la plupart des cellules granuleuses ont présenté des mouvements de progression et des déformations très rapides. Un certain nombre seu-

tonéale du rat, ce fait pourrait peut-être contribuer à expliquer, par la confusion avec les cellules éosinophiles, dans le sang frais, les divergences de vues qui ont été émises sur l'activité de ces dernières.

1. RENAUT, Recherches sur les éléments du sang (*Arch. de physiol.*, 1881, p. 649, et *Traité d'histologie*, I, 1893, p. 76).

2. MAYET, *loc. cit.*

3. J. WEISS, Das Vorkommen und die Bedeutung der eosinophilen Zellen und ihre Beziehung zur Bioblastentheorie Altmann's (*Wiener med. Presse*, 1891, p. 1537, n° 41-44).

4. MÜLLER et RIEDER, Ueber Vorkommen und klinische Bedeutung der esinophilen Zellen (Ehrlich) im circulirenden Blute des Menschen (*Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, 1891, 48, p. 96).

5. D... (Alexandre), 13 ans, n° 20, salle Bazin. Observé à Saint-Louis le 28 mars 1898, dans le service de M. le Dr Hallopeau, que je remercie ici de son extrême obligeance. Les observations de Leredde et Perrin, de Neusser, de Canon, de Gaucher, de Darier ont montré que dans certaines maladies cutanées la proportion de ces éléments dans le sang pouvait être considérablement augmentée.

lement sont restées immobiles. Cette observation est d'autant plus intéressante que, dans ce sang, les cellules éosinophiles avaient absolument les mêmes caractères morphologiques et histo-chimiques que les éosinophiles du sang normal.

Max Schultze avait fait remarquer que les cellules granuleuses du sang normal ne présentaient pas des pseudopodes aussi effilés que les autres, que leurs contours restaient plus nettement arrêtés. J'ai souvent pu me rendre compte de la justesse de cette observation, dans le sang de mes leucémiques en particulier; mais je ne pense pas, d'après ce que j'ai vu, qu'il faille la généraliser absolument. Enfin, sur ces globules, aussi bien dans le sang leucémique que dans le sang normal, on peut observer le déplacement des granulations à l'intérieur de leucocytes qui restent arrondis, immobiles, sans pseudopodes¹.

Quant à l'activité des globules à noyau polymorphe, il est facile de s'en rendre compte, si l'on examine un sang pathologique qui, comme celui de beaucoup de malades atteints de suppurations aiguës ou chroniques, par exemple, ne contient presque que des leucocytes de cette forme. Chez deux femmes de 24 et de 39 ans, observées à l'Hôtel-Dieu, dans le service de mon maître, M. Dieulafoy, femmes

1. Lavdowsky, qui a décrit les mouvements des cellules à grosses granulations réfringentes du sang normal des mammifères et des batraciens, les considère comme nettement plus actifs que ceux des autres leucocytes (*Virchow's Archiv*, 1884, t. 96, p. 60); mes observations ne vérifient pas cette assertion.

Je ne me suis attaché ici qu'aux mouvements amiboïdes, et j'ai laissé de côté les autres propriétés des globules blancs, en particulier leur faculté d'absorber des corps étrangers, découverte par Hœckel et V. Recklinghausen (1862), étudiée ensuite par Max Schultze, puis par Ranvier, et dont Metchnikoff a montré toute l'importance dans la défense de l'organisme, puisqu'elle est capable de s'appliquer à des microbes vivants. Les travaux de M. Metchnikoff et de ses élèves tendent à montrer que les cellules qui ont les propriétés phagocytaires les plus actives sont les cellules à noyau polymorphe, tandis que les plus petits mononucléaires ne seraient pas du tout phagocytes. Quant à la faculté d'absorption des grandes cellules à noyau arrondi, elle est moins connue, elle semble en tous cas plus faible. M. Metchnikoff (*loc. cit.*, p. 136) avait d'abord pensé que les cellules éosinophiles n'avaient aucune faculté phagocytaire, conclusion qui a été généralement acceptée. Aujourd'hui, M. Metchnikoff semble revenir à la conclusion de Max Schultze (*loc. cit.*, p. 20 et fig. 12) qui avait parfaitement vu et figuré l'absorption des grains de bleu d'aniline par les leucocytes granuleux du sang normal de l'homme, mais considérait seulement ces cellules comme moins aptes à cette absorption.

atteintes de tuberculose pulmonaire avancée, avec fièvre et expectoration purulente, et dont le sang contenait 87 à 89 p. 100 leucocytes à noyau polymorphe, j'ai pu voir, dans le sang, de 30° à 38°, les mouvements amiboïdes de la plupart des globules blancs que j'observais.

B. — *Étude des globules blancs fixés in vitro pendant leur activité même.*

Nous allons chercher à compléter les résultats obtenus dans les observations précédentes par l'examen des globules blancs fixés et colorés pendant leur activité même.

Technique. — Une goutte de lymphé est déposée sur le plateau de la chambre à air de M. Ranvier. La préparation est lutée à la paraffine, portée à la température convenable sur la platine chauffante s'il en est besoin, et laissée le temps nécessaire au développement complet de l'activité des globules. Puis on soulève la lamelle et on dépose avec une pipette, avec précaution, quelques gouttes d'une solution d'acide osmique à 1 p. 100 sur le plateau de la chambre à air¹. On laisse la fixation se faire 1 ou 2 minutes, puis avec l'extrémité d'une fine pipette, on enlève l'acide osmique qu'on remplace avec précaution par de l'eau distillée; on enlève de même l'eau distillée avec la pipette; on la remplace successivement par une solution d'éosine et par une solution d'hématoxyline ou d'hématéine et on monte définitivement dans la glycérine. Le sang convient peu à cette étude, à cause de la présence des globules rouges; c'est avec le lymphé des batraciens qu'on obtient les résultats les plus sûrs.

a) *Lymphé de la grenouille.* — Lorsqu'on a fixé en pleine activité le lymphé de la grenouille (lymphé péritonéale et lymphé des sacs lymphatiques, R. E. et R. T.) de la manière indiquée et que l'on a colorée, voici ce qu'on observe :

Un très grand nombre de globules, la plupart même, présentent des pseudopodes plus ou moins allongés et les formes habituelles des globules observés en plein mouvement. Nos dessins témoignent que de cette façon les pseudopodes

1. Il ne faut pas *mélanger* l'acide osmique à la lymphé, afin de ménager soigneusement l'adhérence des cellules au plateau de verre.

sont fixés d'une façon délicate. Presque tous ces globules présentent un noyau irrégulier, découpé, ou divisé en plusieurs fragments réunis ou non par des filaments chromatiques visibles. Lorsque les globules ont été saisis par la fixation au début de leurs mouvements, les fragments ou bourgeons du noyau sont quelquefois reserrés et moins faciles à observer que sur les globules qui ont eu le temps de s'étaler sur le plateau de la chambre à air. On peut trouver quelques globules à noyau arrondi présentant des déformations du corps cellulaire, ils sont peu nombreux; on trouve également des pseudopodes aux globules granuleux et aux globules non granuleux; les globules dont le corps cellulaire a la forme ronde sont des globules à noyau arrondi, dont beaucoup sont de petite taille. Parmi ces derniers, on en rencontre presque toujours qui présentent un ou plusieurs pseudopodes sans une déformation complète du corps cellulaire qui, d'une manière générale, reste arrondi; ces pseudopodes sont toujours courts, le plus souvent assez fins, quelquefois plus étalés. Enfin, si l'on a attendu quelques minutes (la chambre étant fermée) avant de faire agir le réactif fixateur, on trouve presque toujours, sur le plateau de la chambre, des globules qui se sont étalés en une mince membrane uniformément, comme une goutte d'huile, restant à contours arrondis (Max Schultze, Ranvier). Ces cellules étalées, lamellaires, et sans irrégularités de contours présentent un gros noyau ovalaire, peu coloré.

De ces observations il semble résulter :

1° Qu'il y a une relation constante entre le remaniement du corps cellulaire et la forme bourgeonnante du noyau;

2° Que des cellules à noyau arrondi peuvent présenter des pseudopodes qui peuvent être émis sans que tout le corps cellulaire soit déformé, et d'autant plus longs et larges que la masse protoplasmique qui entoure le noyau est plus abondante. Ainsi, les plus petites cellules à noyau arrondi peuvent pousser des pseudopodes.

3° Qu'il y a une relation entre un gros noyau ovalaire peu coloré et un corps cellulaire qui s'est étalé régulièrement sans présenter de mouvements amiboïdes. On sera certaine-

ment frappé de la ressemblance de ces formes avec certaines figures de grands mononucléaires.

b) *Humeur aqueuse de la grenouille.* — Les faits précédents se vérifient facilement avec l'humeur aqueuse de la grenouille, examinée après ponction de la cornée¹. On observe de plus avec cet objet d'études des faits qui existaient bien dans les expériences précédentes, mais d'une façon moins apparente.

On trouve quelquefois un assez grand nombre de globules qui ont été saisis par le fixateur pendant leur division directe : les deux cellules filles ne sont plus réunies que par un filament protoplasmique mince, étiré et droit. Ces figures sont connues. Leur observation est excellente pour se convaincre de l'influence que le protoplasma exerce dans ses mouvements sur la forme du noyau. La direction toujours rectiligne du filament protoplasmique d'union est la preuve de la brusquerie avec laquelle se fait tout d'un coup l'éloignement des deux corps cellulaires, ce qu'on observe sur les leucocytes vivants. Parmi ces figures de division il en est un certain nombre sur lesquelles *une des deux masses séparées ne possède aucune portion du noyau*. Assurément, nous savons, comme M. Ranvier l'a montré, que les deux fragments d'un globule divisé, réunis seulement par un filament, peuvent, au lieu de se séparer complètement, venir de nouveau se fusionner². Cependant, l'observation de pareilles figures, assez nombreuses, nous conduit à penser qu'un certain nombre de ces masses protoplasmiques sans noyau se seraient bien effectivement séparées de la cellule mère. Cette hypothèse devient beaucoup plus vraisemblable encore, lorsqu'on voit, dans la contiguïté de pseudopodes effilés ou en massues, des corps qui,

1. M. Ranvier a montré que l'humeur aqueuse normale de la grenouille était un milieu défavorable aux cellules lymphatiques (*Leçons sur la cornée*, 1881, p. 293, 343). Au contraire, ces cellules existent en abondance dans l'humeur aqueuse à la suite d'une ponction de la cornée. J. ARNOLD (Ueber Theilungsvorgänge an der Wanderzellen, etc. [*Arch. f. mikrosk. Anatomie*, 1887, p. 205]) a déjà indiqué ce moyen pour obtenir des leucocytes présentant une grande activité amiboïde.

2. On peut même voir, dans la lymphe normale de la grenouille, un globule blanc se diviser en deux parties égales ou inégales et la fusion de ces deux parties absolument séparées (en apparence, tout au moins) se faire ensuite.

pour la réfringence, les propriétés de coloration, ne laissent aucun doute sur leur nature protoplasmique et leur origine leucocytaire. Il n'y a rien là de comparable, ni aux boules hyalines et sarcodiques émises par les leucocytes au moment de leur mort, ni à la destruction brusque des leucocytes granuleux. Il ne s'agit pas non plus pour nous de phénomènes semblables à ceux qui ont été décrits comme se passant au niveau des leucocytes sous l'influence de certains réactifs, ou bien à l'air ou pendant la coagulation¹. Pour nous, les faits que nous décrivons ne sont pas des phénomènes de destruction; c'est l'abandon par la cellule de fragments de son protoplasma, comme conséquence de mouvements brusques, phénomène dont on peut donner une comparaison éloignée à quelques égards, en rappelant les phénomènes d'autotomie de certains animaux. Ce phénomène se rapproche de la « clasmatose », fragmentation physiologique du protoplasma découverte par M. Ranvier² sur les globules blancs immobilisés dans le tissu conjonctif des membranes des batraciens. Le fait dont nous parlons se voit sur des globules en activité et nous semble jusqu'à un certain point une conséquence directe de cette activité³. Le corps cellulaire s'étire, une portion s'écarte de l'autre; si le noyau s'est trouvé là, il est étiré aussi; si le noyau était tout entier en dehors du point qui s'étirait, le fragment abandonné ne contiendra pas

1. Voir à ce sujet : MAX SCHULTZE, *loc. cit.*, p. 36; — LÖWIT, Ueber die Beziehung der weissen Blutkörperchen zur Blutgerinnung (*Ziegler's Beiträge*, V, 1889, p. 469); — LÖWIT, Die Blutplättchen, ihre anatomische und chemische Bedeutung, in *Ergebnisse der allgemeine Pathologie v. Lubarsch und Ostertag*, 1895, p. 642; — H. GRIESBACH, Beiträge zur Histologie des Blutes (*Arch. f. mikr. Anat.*, 37, 1891, p. 22); — LILIENFELD, Hämatologische Untersuchungen, I. Ueber die morphologische und chemische Beschaffenheit der Plättchen und ihre Abstammung (*Arch. f. Anat. u. Phys.*, Phys. Abt., p. 115, 1892); — KRÜGER, Ueber die Leukocyten des Blutes und Blutgerinnung (*St.-Peterb. med. Wochenschr.*, 1893, n° 39); — MALASSEZ, Remarques sur la coagulation (*Soc. de biol.*, 1896, p. 597); — VAQUEZ, Des coagulations sanguines intravasculaires (Rapport présenté au III^e Congrès français de médecine, Nancy, 1896); — WLASSOW, Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung und Thrombose mit besonderer Berücksichtigung der Entstehung der Blutplättchen (*Ziegler's Beiträge*, 1894, t. 15, p. 543).

2. RANVIER, Des clasmatocytes (*C. R. de l'Ac. des sciences*, 27 janvier 1890). Les clasmatocytes *in vitro* de M. Ranvier sont, d'après sa description, des cellules immobilisées *in vitro* et non des cellules qui se fragmentent.

3. L'adhérence aux surfaces est probablement nécessaire à la production de ce phénomène.

de portion du noyau. Dans la lymphe péritonéale saine, ou l'humeur aqueuse enflammée fraîche, *in vitro*, le phénomène s'observe sur des cellules vivantes; mais, dans ces conditions, il est difficile d'affirmer que le fragment détaché ne possède pas de portion de noyau. Cependant, chez l'axolotl, cela nous a semblé quelquefois possible.

Nous ne savons pas si le phénomène que nous venons de décrire est fréquent et général, s'il se produit effectivement dans l'organisme. Ceci mérite de plus longs développements; nous nous contentons de signaler le fait en passant, parce que nous pensons qu'il peut servir à éclairer notre manière de voir sur les relations qui existent entre la déformation du noyau et l'activité protoplasmique.

c) Au point de vue de la relation qui existe entre la forme du noyau et l'activité cellulaire, les observations précédentes faites sur la lymphe de la grenouille fixée en pleine activité sont absolument comparables à celles qu'on peut faire sur les globules blancs de l'axolotl. Comme l'a montré M. Ranvier, on observe ici encore une relation constante entre l'activité du protoplasma et la production de bourgeons nucléaires; on observe facilement les changements de forme simultanés du corps cellulaire et du noyau. « Le noyau éprouve, sous l'influence des mouvements protoplasmiques, des changements de forme véritablement passifs. Les bourgeons, les étranglements et même les divisions qu'il présente se produisent sous l'influence directe de l'activité motrice de la masse cellulaire¹. » « Le protoplasma joue un rôle actif dans le phénomène du bourgeonnement, en étranglant, par une sorte de contraction, des portions de la masse nucléaire, comme le ferait un anneau sur un sac². »

Cette manière de voir de M. Ranvier a été combattue par Lavdowsky³, à la suite d'expériences *in vitro*, sur l'axolotl également. La contraction du protoplasma n'a, dit-il, aucune influence sur la forme, ni sur la situation du noyau, forme

1. RANVIER, *Arch. de physiol.*, 1873, p. 44.

2. RANVIER, *Traité technique d'histologie*, 2^e éd. 1889, p. 437.

3. LAVDOWSKY, *Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes (Virchow's Archiv*, 1884, t. 96, p. 60).

et situation qui changent peu pendant les mouvements de la cellule. Il pense plutôt que les changements de forme du noyau sont indépendants du protoplasma cellulaire et dépendent beaucoup plus des forces qui résident en lui-même. Cependant les figures mêmes et les descriptions des expériences de l'auteur ne semblent guère autoriser les déductions qu'il en tire.

Lavdowsky a vu que quelquefois le noyau pouvait rester arrondi dans un leucocyte doué de mouvements; cette observation est parfaitement juste, et nous l'avons vérifiée facilement chez l'axolotl, mais elle n'infirme en rien l'hypothèse de tout à l'heure, parce qu'on conçoit très bien la possibilité de mouvements exoplasmiques qui n'exercent aucune action sur le noyau. Nous y reviendrons. Ce qu'il faudrait montrer, ce sont des mouvements du noyau dans un leucocyte dont le corps cellulaire est immobile¹. Ce dernier fait aurait été observé par Demoor² qui considère la forme du noyau comme dépendant de son activité propre. Ainsi le chloroforme, l'acide carbonique, l'oxyde de carbone, l'hydrogène, arrêtent pour un temps les mouvements protoplasmiques, mais n'arrêtent pas les mouvements du noyau. Nous ferons remarquer seulement que l'auteur expérimente sur les leucocytes vivants de la grenouille; ce que nous avons dit de l'observation du noyau dans ces conditions nous dispense d'insister sur la valeur de l'objet d'étude choisi.

Sherrington³ a exprimé la même hypothèse que M. Ranvier; de même Dekhuyzen, Gulland et Korschelt⁴; Hardy et Westbrook⁵ au contraire voient dans la constance de la forme du noyau de certaines cellules, en particulier dans la constance de la forme arquée et annulaire de la cellule

1. Encore faudrait-il choisir des globules granuleux, afin de pouvoir être sûr d'éliminer les mouvements endoplasmiques.

2. J. DEMOOR, Contribution à l'étude de la cellule. Individualité fonctionnelle du protoplasma et du noyau (*Bull. de la Soc. belge de microscopie*, 1893-1894, XX, n° 1-3, p. 36-40, et *Arch. de biol.*, 1895, XIII, p. 163).

3. *Loc. cit.*, p. 186.

4. GULLAND, *Rep. Lab. Roy. Coll. Phys.*, Edimb., III, 1891; — KORSCHOLT, *Zool. Jahr.*, Abth. f. Anat. v. ont. der Thiere, 1889, cités par Sherrington.

5. HARDY and WESTBROOK, The wandering cells of the alimentary canal (*Journal of physiology*, nov. 1895, XVIII, p. 490).

éosinophile du cœlome et de la muqueuse intestinale du rat, un argument contre cette manière de voir.

Suivant Heidenhain ¹, Metchnikoff ², la relation qui existe entre l'activité du protoplasma et la forme du noyau est une relation de finalité. Le noyau est découpé, *afin* de faciliter la diapédèse et la migration de la cellule. La relation entre la diapédèse et la forme du noyau bourgeonnant avait déjà été vue par Ehrlich, qui avait été le premier à signaler la fréquence de ce type de leucocytes dans les exsudats inflammatoires ³.

Metchnikoff trouve même dans la fréquence moins grande des globules à noyau polymorphe chez les invertébrés, dont le système vasculaire n'est pas fermé, un fait en faveur de cette hypothèse; le noyau polymorphe représenterait une sorte de caractère acquis chez les vertébrés, par l'accommodation d'un organe à sa fonction, dans la suite du développement phylogénique. Pour M. Ranvier ⁴, les formes à noyau polymorphe et multiple sont des formes correspondant à un état préliminaire à la division de la cellule lymphatique. Arnold ⁵, Renaut ⁶ ont avancé une opinion semblable. Au contraire, Ziegler ⁷ pense qu'il s'agit là d'un processus de désagrégation. Pour Ehrlich ⁸, semble-t-il, le bourgeonnement du noyau exprime le résultat d'une croissance progressive.

Quand on fixe des globules blancs en pleine activité dans la chambre à air on voit que non seulement leur noyau est polymorphe, mais aussi que des fragments du noyau ont pénétré dans les prolongements cellulaires et se sont effilés,

1. *Loc. cit.*, p. 144.

2. *Loc. cit.*, p. 221. Cf. aussi RIEDER, *loc. cit.*, p. 23.

3. *Farbenanalytische, loc. cit.*, p. 50 : « Il vient à l'esprit cette hypothèse que le processus de l'émigration réside en grande partie dans le degré plus élevé de contractilité des éléments polynucléaires. »

4. RANVIER, *Traité technique d'histologie*, 2^e éd., p. 136.

5. ARNOLD, *loc. cit.*, p. 251.

6. RENAUT, *loc. cit.*, p. 63 et 74.

7. ZIEGLER, *Anatomie pathologique*, 6^e éd., 1889, tr. fr., I, p. 254.

8. EHRLICH, *Farbenanalytische, loc. cit.*, p. 125. Ehrlich a considéré les noyaux multiples comme l'effet des réactifs qui brisent les bourgeons à leur point d'implantation. Il ne faut pas confondre cette sorte d'altération avec les leucocytes véritablement plurinucléés.

étirés suivant la forme des pseudopodes. Ce fait démontre bien que l'activité protoplasmique remanie à chaque instant la forme du noyau. Ces observations, faites sur des globules fixés, sont absolument les mêmes que celles qu'il est facile de faire chez l'axolotl. M. Ranvier a montré qu'on pouvait observer chez l'axolotl la transformation du noyau rond en un noyau bourgeonnant. « Dans certaines cellules encore vivantes, on peut voir des noyaux munis de bourgeons nombreux et variés reprendre une forme sphérique par l'effacement de tous ces bourgeons. Plus tard ce noyau sphérique pourra bourgeonner de nouveau... ». L'existence de pseudopodes animés au niveau de globules dont le noyau reste arrondi pourrait s'expliquer par des mouvements n'intéressant que la partie périphérique du protoplasma. L'existence de globules arrondis et immobiles possédant un noyau contourné pourrait peut-être s'expliquer par ce fait qu'il s'agit de globules dont le noyau n'a pas eu le temps de revenir à la forme ronde.

Il y a longtemps en effet qu'on sait que les masses protoplasmiques vivantes et isolées ont tendance à reprendre la forme sphérique au repos. Kühne et Engelmann ont décrit ce phénomène chez les amibes après l'excitation électrique, et il est facile à constater sur les leucocytes dans la chambre humide, lorsqu'on les prive d'oxygène (Ranvier) ou qu'on les excite par l'électricité (Rollett). Les globules blancs sont formés d'un protoplasma excessivement malléable; leurs mouvements, leur étalement sur les surfaces en sont la preuve. Supposons un globule qui, venant du tissu conjonctif voisin, par exemple, traverse par diapédèse la paroi d'un capillaire; pendant ce passage, son noyau est étiré en un long boudin. Enfin le leucocyte, dégagé, est repris brusquement par le courant sanguin; immédiatement, et par une action peut-être autant physique que physiologique le protoplasma revient à la forme sphérique, englobant le noyau qui, étiré et allongé, se trouve brusquement et irrégulièrement replié sur lui-même par la brusque contraction du protoplasma. Suivant cette hypothèse, ce serait donc à bon droit que le noyau contourné des leucocytes

ressemble à un noyau qui n'a pas la place de s'étendre.

M. Malassez¹ a expliqué l'existence de plusieurs noyaux dans certaines cellules hémoglobiques de la moelle des os par l'hypothèse du remaniement intérieur du protoplasma qui serait capable de modifier la forme du noyau et même de le diviser. La manière de voir est différente, il s'agit du reste, dans ce cas, de cellules immobiles. On peut exprimer d'une façon imagée l'hypothèse que j'émetts ici par l'expérience suivante; on façonne avec de la cire à modeler grise une petite sphère, on l'inclut exactement au centre d'une sphère de cire à modeler rouge plus grosse. La cire grise représente le noyau, la cire rouge, le protoplasma du glo-



Différents aspects que présente la section des sphères de cire, après les manipulations exposées dans le texte.

bule blanc. On aplatit le tout, on étire cette masse en différents points de façon à simuler les changements de forme du corps cellulaire pendant les mouvements amiboïdes. Puis on repétrit la masse et on la rend de nouveau sphérique. On pratique des coupes de cette sphère de cire; on trouve alors au milieu de la cire rouge, la cire grise, qui a pris les formes les plus variées, soit contournée, soit divisée en deux ou plusieurs fragments isolés, rappelant l'aspect polymorphe et varié du noyau des leucocytes.

Plus tard, par une transformation beaucoup plus lente, en rapport avec le repos et peut-être avec des conditions nutritives différentes de la cellule, ce noyau pourra-t-il prendre ou reprendre la forme arrondie? Que ces changements puissent se faire brusquement sous l'influence de

1. MALASSEZ, Sur l'origine et la formation des globules rouges de la moelle des os (*Arch. de physiol.*, 1882).

mouvements protoplasmiques, c'est ce que M. Ranvier a montré; mais, la forme arrondie du noyau n'est dans ce cas, pour ainsi dire, qu'un des moments du bourgeonnement nucléaire. Ce que nous demandons, c'est si ce retour du noyau à la forme ronde peut se faire d'une façon durable comme le pensent Heidenhain et Sherrington et s'il est possible sur le leucocyte immobile et rond qui possède un noyau bourgeonnant.

1° Quand on fait simultanément deux préparations en chambre humide de la lymphe péritonéale de la grenouille, qu'on fixe et colore l'une des deux presque aussitôt et qu'on ne fixe la seconde qu'au bout de 24 heures, on trouve en général plus de formes à noyau arrondi dans la deuxième préparation que dans la première. Je ne m'illusionne pas sur les erreurs possibles en pareil cas, à cause de la présence de formes altérées. J'y reviendrai. Dans ces préparations, malgré les précautions employées, il existe toujours quelques globules rouges (Ranvier); ces globules subissent des altérations : ils deviennent sphériques, leur corps cellulaire perd son hémoglobine, devient transparent et limité seulement par un mince contour, le noyau est arrondi et apparaît brillant au milieu de cette sphère ; il est souvent un peu excentrique. Il ne faudrait pas prendre de pareils éléments pour des leucocytes mononucléaires.

2° Si on met sur le plateau de la chambre humide une goutte de lymphe péritonéale de la grenouille, qu'on lute à la paraffine la préparation et qu'on l'observe à la température du laboratoire, on voit bientôt un grand nombre de globules blancs présenter des mouvements. Si on laisse cette préparation reposer à la température du laboratoire, on voit que le lendemain le plus grand nombre des globules sont arrondis et sans mouvements; cependant, un certain nombre de leucocytes sont mobiles. Si on observe avec attention les cellules à contours découpés et à pseudopodes, on est frappé de la lenteur extrême des mouvements de certaines d'entre elles; enfin on en voit qui sont immobiles. Ces formes immobilisées ont été observées pour la première fois par M. Ranvier¹ dans la lymphe péritonéale de la grenouille chauffée à 25° pen-

dant une heure, et il les a assimilées aux clasmatoctes qu'il avait décrits dans le tissu conjonctif des membranes. Or, parmi ces globules immobilisés, il en est qui ont des prolongements effilés, minces, d'une longueur quelquefois extraordinaire. Ces formes, si faciles à reconnaître, semblent appartenir en propre aux leucocytes immobilisés; quelquefois on voit la rétraction ou l'émission excessivement lente de courts pseudopodes, mais sans mouvements amiboïdes, sans déplacements des granulations, sans changements de la forme générale du corps cellulaire. Ces globules d'aspect si spécial sont faciles à retrouver sur les préparations fixées et colorées. Or, ces cellules ont quelquefois un noyau légèrement incurvé sur un côté, mais le plus souvent il est ovalaire; jamais en tout cas il n'est bourgeonnant ou multiple.

Nous pensons que peut-être ce fait pourrait être mis en faveur du retour possible du noyau à la forme arrondie d'une façon durable (mais non définitive). L'étude de ces formes spéciales nous montre encore que les mouvements de l'« exoplasma » n'influencent pas la forme du noyau.

On n'obtient pas à coup sûr, dans toutes les expériences, ces formes étranges à prolongements très longs, tout au moins dans les conditions où j'ai opéré. Je crois que l'inconstance des résultats tient en partie à l'objet d'étude². En effet, je n'ai que peu souvent obtenu ces formes si frappantes avec *R. esculenta*, tandis que je les ai fréquemment observées avec *R. temporaria*. Je constate simplement le fait sans vouloir en tirer une règle absolue. Ce ne serait pas la première fois. du reste, qu'une simple différence d'espèce ait pu faire varier les résultats expérimentaux³.

On sera frappé de l'aspect de ces cellules, et, en considé-

1. RANVIER, Transformation *in vitro* des cellules lymphatiques en clasmatoctes (*C. R. de l'Ac. des sciences*, 6 avril 1891).

2. M. Ranvier a montré l'influence de la température sur ce phénomène. Mes préparations n'étaient pas chauffées, mais conservées seulement à la température du laboratoire; l'une des deux figures que j'ai représentées correspond à une expérience faite le 7 janvier, l'autre à une expérience faite le 25 août.

3. J'ai observé quelquefois des formes analogues avec la lymphe péritonéale de l'axolotl.

rant la longueur et le nombre de leurs prolongements, la réfringence, l'épaisseur et la structure moniliforme de certains d'entre eux, quelques histologistes seront peut-être tentés de dire qu'il s'agit là de cellules conjonctives. A ce propos, deux questions peuvent être posées : a) ne prenons-nous pas ici pour des globules blancs immobilisés des cellules conjonctives véritables ?

Les prolongements n'existaient pas dans la préparation au début de l'expérience; les cellules qui leur ont donné naissance étaient des cellules arrondies ressemblant aux autres cellules arrondies de la lymphe péritonéale. Mais M. Ranvier¹ a montré que dans l'inflammation du péritoine des mammifères, les cellules endothéliales étaient capables de prendre la forme globuleuse et de pousser ensuite de longs prolongements prenant point d'appui sur les travées de fibrine ? N'avions-nous pas affaire à des cellules du même genre ? Cela est possible, mais nous ne le croyons pas : 1° parce que nous expérimentions sur de la lymphe péritonéale que nous avions toutes les raisons de considérer comme saine²; 2° parce que ce que nous connaissons de l'activité des formations conjonctives chez les batraciens n'autorise guère à supposer une pareille activité; 3° parce que ces cellules à prolongements ont la même affinité que les globules blancs en général pour les couleurs basiques (après fixation *in vitro* par le sublimé saturé, l'alcool absolu) et se colorent bien, suivant la méthode de M. Ranvier, par le violet 5 B. en solution aqueuse étendue, après fixation par l'acide osmique; 4° parce qu'on peut observer, au niveau de certaines d'entre elles, des mouvements partiels.

b) Ne s'agit-il pas ici d'une transformation *in vitro* de globules blancs en cellules conjonctives ?

Cette question de la transformation des leucocytes en

1. RANVIER, De l'endothélium du péritoine et des modifications qu'il subit dans l'inflammation expérimentale, etc. (C. R. de l'Ac. des sciences, 20 avril 1891).

2. « Il est de toute évidence que les cellules comprises dans la sérosité ou lymphe péritonéale ne sont pas et ne peuvent pas être des cellules de tissu conjonctif. » (RANVIER, Sur les éléments anatomiques de la sérosité péritonéale, *loc. cit.*)

cellules conjonctives est depuis longtemps pendante et considérée par beaucoup d'auteurs comme déjà résolue; nous pensons même qu'à ce sujet on n'a pas encore donné de figures rappelant autant l'aspect d'une cellule conjonctive. Cependant, avec notre maître M. Ranvier, nous croyons qu'il serait encore prématuré de tirer des faits connus jusqu'ici une pareille conclusion.

En résumé, la forme irrégulière ou bourgeonnante du noyau n'est ni un signe de reproduction¹, ni un signe de dégénérescence; ce serait plutôt un signe et peut-être bien même, en partie, un effet de l'activité amiboïde du protoplasma de la cellule. Si l'on veut nous permettre de pousser cette hypothèse jusque dans ses conséquences, nous dirons qu'un globule à noyau polymorphe serait alors un globule qui a déjà subi des déformations, soit par des mouvements amiboïdes contre une paroi vasculaire, soit par la diapédèse à travers cette paroi. Cette hypothèse est corroborée par des faits d'un autre ordre, et pourrait peut-être jeter quelque lumière sur l'interprétation de certains points de la leucocytose. Est-ce à dire cependant que l'activité protoplasmique soit la seule cause du bourgeonnement nucléaire? Je ne le pense pas, et voici pourquoi. C'est qu'il existe, comme je l'ai montré tout à l'heure, des formes très petites dont le noyau est déjà profondément échancré, c'est ce fait de l'existence de formes étoilées ou à bourgeonnement régulier, c'est enfin que si le noyau polymorphe semble particulier aux globules blancs chez les vertébrés et surtout chez les mammifères où il atteint les plus grandes complications de

1. Je montrerai un peu plus loin que les cellules éosinophiles du sang normal de l'homme ont presque toujours deux noyaux, réunis ou non par un filament nucléaire. Dans le sang frais et vivant, *in vitro*, ces noyaux se distinguent mal, mais ces cellules sont faciles à reconnaître à cause de leurs granulations réfringentes. Or, on peut quelquefois observer leur division directe; mais on peut aussi, plus souvent, étudier longtemps leurs mouvements, sans assister à cette division. L'existence de plusieurs noyaux dans un globule blanc ne peut donc pas être considérée nécessairement comme un signe de reproduction, comme un état préliminaire à la division (tout au moins, dans des limites relativement courtes). Je parle ici des cellules éosinophiles du sang non leucémique, car, dans le sang leucémique, où leur division directe peut être observée, comme l'a vu M. Renaut, ces caractères du noyau sont variables.

forme, nous connaissons un certain nombre d'exemples, chez les invertébrés, en particulier, de noyaux bourgeonnants appartenant à des cellules ne possédant pas de mouvements amiboïdes¹.

Je pense donc que la simple croissance peut avoir une part dans le bourgeonnement du noyau des leucocytes.

Cette conclusion peut-elle s'appliquer indistinctement à toutes les formes à noyau bourgeonnant ou plurinucléées? Je ne le pense pas, pour les cellules des exsudats inflammatoires, en particulier; en voici la raison.

Quand on laisse une goutte de lymphé péritonéale de l'axolotl² séjourner dans une chambre humide fermée, on voit se produire au bout de trois ou quatre jours, au niveau d'un certain nombre de globules blancs, des altérations qui atteignent les jours suivants toutes les cellules. Le corps cellulaire, arrondi, devient d'une grande transparence; de fines granulations ayant les réactions de la graisse y apparaissent, mais surtout le noyau subit des altérations spéciales. D'abord il est possible de constater que dans ces préparations il n'y a pour ainsi dire plus de cellules à noyau bourgeonnant; le noyau est unique et sphérique, ou bien il existe plusieurs noyaux régulièrement arrondis. Dans certains de ces noyaux, un réseau et des nucléoles se distinguent encore; sur d'autres cellules, le noyau est réfringent, vitreux, homogène, et se colore alors énergiquement d'une façon diffuse.

Dans d'autres cellules, tandis que le centre du noyau est transparent et correspond à une vacuole plus ou moins grande, son pourtour est limité par une sorte de couronne plus ou moins épaisse, réfringente, vitreuse. Cette couronne se colore, après fixation *in vitro* par le sublimé saturé ou

1. Ces noyaux ont été décrits depuis longtemps par Meckel, par Leydig, dans les cellules des glandes séricigènes d'un grand nombre d'insectes et dans d'autres cellules glandulaires d'invertébrés par Mayer, Heider, Korschelt; — cf. HENNEGUY, *loc. cit.*, p. 107.

2. Ces faits s'observent aussi dans la lymphé des autres batraciens, mais on les voit mieux avec l'axolotl. De plus, en opérant avec cet objet d'étude, on se place dans les meilleures conditions de l'expérience, puisque sur la cellule lymphatique vivante de l'axolotl le noyau se distingue bien.

l'alcool au tiers, par les colorants nucléaires, hématoxyline, vert de méthyle, bleu de méthylène. Au centre de la vacuole, on voit très souvent un petit globule réfringent qui apparaît quelquefois formé du groupement de plusieurs petits granules brillants. A côté de ces noyaux vésiculeux dont la couronne réfringente est régulière, on en voit d'autres où cette couronne se trouve renflée en certains points et amincie dans d'autres, affectant ainsi la forme de plusieurs croissants juxtaposés par leurs pointes; souvent les pointes des croissants ne se touchent pas; dans d'autres globules il n'y a qu'un seul croissant; le croissant peut être fermé ou largement ouvert.

Dans certaines cellules, on peut voir plusieurs noyaux isolés et arrondis dont chacun a subi cette dégénérescence vésiculeuse. Enfin, sur les mêmes préparations, on observe des formes qui ont l'aspect suivant : le corps cellulaire, arrondi, gonflé et transparent ne contient plus qu'un nombre variable de petits globules sphériques et réfringents de volume inégal; ces corps ne sont pas les mêmes que les petits grains de graisse contenus aussi dans ces cellules, ils ne se colorent pas en noir par l'acide osmique et se colorent énergiquement par les colorants nucléaires (hématoxyline et hématéine après fixation *in vitro* par l'acide osmique, vert de méthyle, bleu de méthylène, hématoxyline après fixation *in vitro* par l'alcool 1/3 ou le sublimé saturé). Toutes ces formes dégénérées qui se sont produites *in vitro*, dans la lymphe péritonéale saine de l'axolotl, au niveau de cellules dont la mort était causée par l'absence d'oxygène, s'observent les unes à côté des autres dont la lymphe péritonéale du même animal à la suite d'une ponction de l'abdomen. Ces altérations sont naturellement en partie causées par des phénomènes d'imbibition.

Voici comment nous interprétons les faits précédents. Le noyau, au moment de la mort de la cellule ou très peu de temps après, devient sphérique ou bien se fragmente en deux, trois ou quatre sphérules. Ces noyaux possèdent encore un réseau chromatique, mais bientôt ce réseau disparaît et tout le noyau devient homogène, vitreux, se colorant alors uni-

formément. Puis se fait la vacuolisation; ce processus semble pouvoir se terminer de plusieurs façons : ou bien la vacuole s'ouvre en un point et le reste de la couronne semble revenir à l'état sphérique, ou la couronne se rompt en plusieurs points, chacun des fragments semblant donner naissance aux petits grains qui prennent les colorants nucléaires; quelquefois la couronne réfringente qui limite la vacuole peut ne se rompre qu'au moment où elle est devenue d'une minceur extrême; le corps cellulaire apparaît alors comme une vésicule vide, qui ne contient plus que quelques grains chromatiques très petits.

Cette fragmentation du noyau vésiculeux des leucocytes est absolument comparable à celle qui a été décrite par Flemming¹ dans l'épithélium folliculaire de l'ovaire, et plus tard dans les cellules du testicule de la salamandre maculée, sous le nom de *chromatolyse*. Heidenhain² l'a indiquée dans les cellules migratrices des tissus du même animal, et Arnold³ a bien figuré plusieurs des formes que nous décrivons sur les leucocytes qui ont pénétré dans les petits fragments de moelle de sureau ayant séjourné dans la cavité abdominale de la grenouille⁴.

On rencontre dans ces préparations des grains chromatiques arrondis, de toutes dimensions, qui paraissent absolument libres. La mise en liberté de ces grains, restes du noyau, semble se faire par la destruction du corps cellulaire. De pareils « noyaux libres » ou granules chromatiques libres, résultant d'une dégénérescence cellulaire, ont été décrits par M. Ranvier⁵ parmi les cellules migratrices de la cornée

1. FLEMMING, Neue Beiträge zur Kenntniss der Zelle (*Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1887, t. 29, p. 389, fig. 51 a, 51 e, 51 d, de pl. XXV).

2. HEIDENHAIN, *loc. cit.*, p. 164.

3. *Loc. cit.*, pl. XVI.

4. Le petit corps réfringent que nous avons vu au centre de la vacuole du noyau est-il le même que ceux qui ont été figurés par HERMANN (*Arch. f. mikr. Anat.*, t. 34, 1889, p. 100), P. BOUIN (*Arch. d'anat. microscopique*, 1897, p. 283), DRÜNER (cité par Bouin), HEIDENHAIN (*loc. cit.*)? Nous le croyons, mais nous ne sommes pas en mesure de l'affirmer. Drüner et P. Bouin sont portés à voir dans ce corpuscule particulier, et dans les différents aspects du noyau vacuolisé qui le renferme, les différents stades d'une invasion parasitaire; nous ne sommes pas en mesure de juger cette hypothèse.

5. Comme les « noyaux libres », ces formes plurinucléées de la lymphé altérée de l'axolotl sont les mêmes que celles décrites par M. Ranvier dans

qu'on trouve accumulées au-dessous de la cicatrice épithéliale qui succède à une plaie de cette membrane, et par Heidenhain¹ parmi les cellules migratrices de l'épithélium intestinal de la salamandre².

Des formes semblables aux leucocytes dont le noyau dégénère en se fragmentant peuvent s'observer non seulement dans la lymphe altérée des batraciens, mais aussi dans le pus des mammifères. *Par conséquent et pour conclure, parmi les formes à noyaux multiples des leucocytes des exsudats inflammatoires, il en est qui ne sont que des formes exagérées d'un noyau découpé, mais il en est d'autres qui sont des formes mortes dont le noyau a subi une fragmentation dégénérative.* C'est à ces derniers qu'il convient, nous semble-t-il, de réserver le nom de « noyaux fragmentés », les autres rentrent dans la catégorie des « noyaux polymorphes et bourgeonnants ».

le pus, et parmi les leucocytes accumulés dans les parties superficielles du stroma cornéen au fond d'une plaie de cette membrane réalisée expérimentalement chez le lapin (Du rôle physiologique des leucocytes à propos des plaies de la cornée (*Ac. des. sciences*, 22 février 1897), et qu'il a depuis longtemps considérées comme des formes altérées; mais je ne pense pas qu'on puisse dire que ces formes sont analogues aux leucocytes polynucléés habituels du sang. Ceux-ci sont des formes vivantes et actives, les autres sont des leucocytes morts et dégénérés. Par les réactifs appropriés, il est facile de mettre en évidence un réseau chromatique dans les noyaux des premiers qui ne sont pas toujours sphériques, tandis que les granules chromatiques des seconds sont toujours sphériques et se colorent d'une façon diffuse.

1. *Loc. cit.*

2. HENNEGUY (*loc. cit.*, p. 476) a montré que les noyaux du parablaste des poissons osseux subissent pendant le développement embryonnaire une fragmentation irrégulière, accompagnée d'une condensation de leur chromatine sous forme de grains réfringents fortement colorables. Ces fragments de noyaux dégénérés s'entourent d'une petite masse de protoplasma et constituent des « globules parablastiques » qui pénètrent dans l'embryon, où ils finissent par être résorbés.

III

VALEUR DES RÉACTIONS HISTO-CHIMIQUES

L'étude des réactions histo-chimiques et surtout des réactions colorantes des globules blancs a suscité dans ces dernières années, surtout sous l'impulsion d'Ehrlich, un certain nombre de travaux. Il n'entre pas un instant dans notre intention de présenter une étude de ces réactions; nous désirons seulement indiquer ici quelques points qui touchent de près à notre sujet.

Par suite de leur faculté d'absorber les globules blancs sont capables de se charger de déchets organiques, de poussières, de fragments de globules rouges, d'où l'existence de leucocytes contenant des grains d'hématoïdine, par exemple au voisinage d'un foyer hémorrhagique, des grains de myéline au voisinage d'un tube nerveux sectionné (Ranvier). Ce sont là des types de globules blancs, si l'on veut, mais dont la différenciation n'est que le résultat d'un acte physiologique relativement très simple. Il en est d'autres, au contraire, qui semblent avoir élaboré en eux-mêmes certaines substances, à l'exemple d'autres cellules de l'organisme : ce sont des substances se colorant en noir brunâtre par l'acide osmique, comme la graisse, ou en brun acajou par la solution iodo-iodurée, comme la substance glycogène (Ranvier). Enfin il existe un grand nombre de globules blancs dont le corps cellulaire contient un nombre plus ou moins grand de granulations fines ou grosses, plus ou moins réfringentes, qui n'ont ni les réactions de la graisse, ni les réactions de la matière glycogène (qui, du reste, ne serait pas à l'état de grains), ni les réactions de l'hémoglobine, et qui possèdent, vis-à-vis des matières colorantes, une affinité élective fort remarquable.

L'affinité pour l'éosine des cellules granuleuses du sang

et de la moelle des os est connue depuis longtemps, mais Ehrlich a montré que cette affinité s'appliquait, pour les mêmes granulations, à d'autres couleurs pouvant être considérées comme faisant partie d'un même groupe (couleurs acides, granulations acidophiles, oxyphiles), tandis que d'autres n'avaient d'affinité que pour les couleurs « basiques »¹. Il ne conviendrait peut-être pas d'accorder à cette distinction une valeur absolue; mais si l'on examine comparativement, par exemple, les cellules à granulations réfringentes du sang normal de l'homme (granulations α E.) et les grandes cellules granuleuses de la lymphe péritonéale du rat (granulations γ E.), on se convainc facilement qu'il existe là une différence réelle et un fait acquis.

Les cellules à granulations réfringentes éosinophiles du sang de l'homme et des vertébrés supérieurs constituent-elles, dans le sang, un type parfaitement défini et distinct?

Les cellules à granulations réfringentes du sang de l'homme et des vertébrés ont dû être prises souvent autrefois pour des cellules portant des granulations graisseuses. Il ne s'agit pas là cependant de granulations graisseuses, car elles ne se colorent pas en noir par l'acide osmique, et sur les préparations simplement desséchées ou fixées par la chaleur (1 h.-115°, Ehrlich) après dessiccation, on peut les mettre en évidence même après l'action des dissolvants des graisses, éther, chloroforme, essence de térébenthine². Ce n'est pas du glycogène, car la solution iodo-iodurée les colore en jaune comme tout le corps cellulaire. Elles ne sont pas constituées par de l'hémoglobine, car si l'on plonge quelques instants la préparation simplement desséchée dans l'eau, on peut colorer encore les granulations par l'éosine,

1. Ehrlich appelle couleur acide un réactif colorant dans lequel le principe colorant est un acide et couleur basique un réactif colorant dans lequel le principe colorant est une base.

2. Sur la préparation de sang simplement desséché, l'hémoglobine n'est pas réellement fixée, et les globules blancs n'ont subi qu'une fixation incomplète, suffisante cependant pour l'étude de certaines réactions histo-chimiques; la méthode d'Ehrlich, relativement simple (voir SCHWARZE, *loc. cit.*, p. 78), produit une fixation véritable et est très précieuse pour l'étude des réactions histo-chimiques, car elle ne donne naturellement lieu qu'à des modifications chimiques bien moins importantes que celles qui sont causées par les réactifs fixateurs usuels.

alors que l'hémoglobine des globules rouges a disparu; le même fait se voit après l'action de l'alcool au tiers¹. On n'a jusqu'ici avancé aucun argument suffisant pour permettre de considérer ces granulations comme des microbes absorbés; cette hypothèse repose seulement sur ce fait que, dans certaines circonstances particulières, on a pu voir des microbes absorbés par des leucocytes prendre l'éosine et non plus les couleurs basiques comme cela est la règle (Metchnikoff). L'existence de granulations en forme de bâtonnets dans les leucocytes du sang de certains oiseaux n'apporte pas d'argument à l'opinion précédente, car cette forme allongée des granulations du protoplasma est un fait assez fréquent qu'on peut étendre à d'autres objets. Ces granulations se colorent encore par l'éosine après l'action de la solution d'ammoniaque étendue (1/50 sur des préparations simplement desséchées ou fixées par la chaleur); l'acide acétique étendu (1/50) ne les dissout pas, mais il nuit souvent à leur bonne coloration; l'acide nitrique (1/50) ne les altère pas et ne gêne pas leur coloration. Le fait que ces granulations contiendraient peut-être du fer (?) (Barker, Löwit, Sacharoff, Tettenhamer) ne suffit peut-être pas à autoriser à conclure à leur nature hémoglobique, comme quelques auteurs le font encore aujourd'hui. Les bichromates alcalins, l'alcool absolu et à 90°, l'éther, les vapeurs d'acide osmique, la glycérine n'empêchent pas la coloration ultérieure de la granulation, comme Schwarze l'a montré; il faut ajouter à ces corps le sublimé en solution saturée, le formol (solution du commerce à 40 p. 100 étendue dix fois), l'acide chromique à 4 p. 100 (action instantanée). On peut les colorer avec les solutions aqueuses, alcooliques et hydro-alcooliques d'éosine; les solutions glycélinées recommandées par Ehrlich sont peut-être celles qui donnent en effet les meilleurs résultats. On peut obtenir les granula-

1. On trouvera dans le travail fondamental d'Ehrlich (Ueber die specifischen Granulationen des Blutes, in *Farbenanalytische*, p. 5) l'assertion que la granulation α est très soluble dans l'eau, assertion rectifiée dans le travail de son élève Schwarze. Ehrlich a indiqué des différences intéressantes dans la coloration de l'hémoglobine et de la granulation α par les mêmes mélanges colorants.

tions colorées par une simple teinture progressive; il vaut mieux cependant employer la méthode de teinture régressive. En général, c'est un composé des deux méthodes dont je me sers : je colore progressivement, de façon à profiter de la rapidité d'élection de l'éosine sur les granulations, et je décolore ensuite rapidement par l'alcool absolu, de façon à ce que le corps cellulaire des leucocytes non granuleux ne conserve pas la teinte de l'éosine. Sans cette précaution, des observateurs peu habitués à ces recherches pourraient, dans les numérations sur lames, par exemple, avoir quelque tendance à considérer comme des éosinophiles, des leucocytes à noyau polymorphe dont le protoplasma est teinté d'une façon intense par l'éosine; sans doute, cette erreur a déjà été commise.

L'opinion suivant laquelle les granulations éosinophiles proviendraient du noyau de globules rouges absorbés par les leucocytes (Sacharoff) ou du noyau d'autres cellules (Tettenhamer) n'est pas prouvée. Le fait que ces granulations se voient sur la cellule vivante, montre qu'elles ne sont pas le produit de l'action des réactifs ou de la dessiccation. Enfin, le fait que les cellules éosinophiles sont capables de pousser des pseudopodes et de se déplacer, comme nous l'avons montré plus haut, fait voir qu'il est bien difficile de les considérer comme des formes dégénérées. La résistance remarquable de ces granulations rend probable l'opinion suivant laquelle leur composition se rapprocherait de celle des albuminoïdes (J. Weiss, Löwit, Siawcillo). Il s'agit là probablement d'albuminoïdes complexes. M. Ranvier a fait remarquer depuis longtemps leur analogie avec les corpuscules vitellins. L'hypothèse de M. Ranvier sur leur nature et leur signification, hypothèse que nous avons rappelée au début de ce travail, semble donc la plus admissible¹. Elle a été acceptée depuis longtemps par Ehrlich, puis par Renaut, Löwit et Heidenhain. Ces auteurs rejettent l'hypothèse

1. Les granulations éosinophiles, produits de la « sécrétion interne », ont été considérées soit comme des matériaux nutritifs de réserve (Ehrlich), soit comme des substances bactéricides (Hankin, Kanthack, Kanthack et Hardy). Voir METCHNIKOFF, La théorie des alexocytes (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, janvier, p. 50).

d'Altmann suivant laquelle les granulations constitueraient une partie du protoplasma vivant, et la cellule granuleuse une colonie de « bioblastes », hypothèse acceptée en Angleterre par Gulland, pour qui les granulations des leucocytes ne sont pas un produit de l'activité du protoplasma cellulaire, mais représentent un état modifié des « microsomes ». Mais on voit bien que c'est toute la question de la structure intime du protoplasma en général qui est en jeu, structure intime que nous ne connaissons pas.

Les cellules éosinophiles dans le sang normal de l'homme, nous semblent former une catégorie bien délimitée, et l'on ne trouve pas, dans le sang, de formes de passage entre ces cellules et les autres leucocytes. Leur noyau a un aspect spécial. Dans le sang normal, presque constamment, ce noyau se colore moins vivement que le noyau des leucocytes à noyau polymorphe et se trouve formé de deux masses nucléaires de dimensions à peu près égales, arrondies ou ovalaires, réunies ou non par un filament chromatique ordinairement mince. Depuis que ce fait nous a frappé, nous l'avons vérifié maintes fois dans le sang normal de l'homme et aussi chez plusieurs malades atteints d'affections cutanées et dont le sang contenait une proportion considérable d'éosinophiles. Quelquefois il existe trois masses nucléaires; dans quelques cas, le noyau est contourné comme celui des polynucléaires habituels, mais cela est rare, et alors encore il se colore peu vivement. Jamais ces cellules n'ont, dans le sang normal, un seul noyau arrondi comme les mononucléaires. Au contraire, dans les cas de leucémie que j'ai étudiés, les cellules éosinophiles avaient soit un seul noyau arrondi, soit un noyau contourné et découpé, soit deux masses nucléaires arrondies comme les éosinophiles du sang normal¹. Il me semble que ce fait pourrait avoir une certaine valeur diagnostique, mais je n'ai pas eu encore l'occasion d'en apprécier l'importance et l'utilité parce que les cas de leuco-

1. Dans le sang leucémique, les éosinophiles ont des dimensions très variables. Au point de vue de la dimension des éléments et de l'aspect du noyau, on peut dire que les cellules éosinophiles du sang normal répondent à un type assez fixe, tandis que celles du sang leucémique sont beaucoup plus dissemblables.

cythémie que j'ai étudiés ne laissent aucun doute sur le diagnostic de l'affection.

Le fait que je viens de signaler ne semble pas avoir attiré l'attention jusqu'ici. Ehrlich n'a pas attribué de caractères spéciaux au noyau des cellules éosinophiles du sang normal de l'homme, et, après lui, on l'a décrit en général simplement comme un noyau contourné, semblable au noyau des leucocytes à noyau polymorphe habituels.

Cependant, les éosinophiles représentés par M. Hayem ¹, sont des leucocytes à deux noyaux égaux et ovalaires; de même M. Renaut ² a figuré des leucocytes éosinophiles du sang leucémique qui ont l'aspect sur lequel nous attirons l'attention. Le fait que dans la leucémie un certain nombre de cellules granuleuses ont deux noyaux est, pour cet auteur, l'indice que ces cellules sont aptes à se multiplier dans le sang. Nous avons jugé plus haut cette manière de voir. Enfin la forme que nous décrivons a encore été figurée par d'autres auteurs, en particulier dans les travaux cités de Kanthack et Hardy, de Hardy et Wesbroock, dans le travail de S. Klein ³, dans le travail récent de Pappenheim ⁴; mais à notre connaissance, on n'a pas encore signalé la constance de cet aspect dans le sang normal de l'homme.

Les cellules éosinophiles du sang normal de l'homme semblent aussi, par leurs granulations, former dans le sang une catégorie assez bien délimitée. Ces granulations sont en effet plus ou moins grosses, plus ou moins nombreuses et serrées, mais on ne trouve pas, dans le sang, de cellules portant quelques granulations seulement, comme si les granulations naissaient dans la cellule, dans le sang même. Mais à côté des cellules à grosses granulations réfringentes éosinophiles, il existe dans le sang d'autres cellules, dont le protoplasma est très finement granuleux. Ce sont, en général, les leucocytes à noyau polymorphe. Ehrlich a vu que leurs granulations extrêmement fines pouvaient se colorer par

1. HAYEM, *Du sang et de ses altérations anatomiques*, Paris, 1889, p. 110.

2. *Traité d'histologie*, I, p. 74 et 75.

3. *Loc. cit.*

4. *Virchow's Archiv*, 151, p. 89.

un mélange d'une solution d'une couleur acide et d'une couleur basique. Gulland, puis Kantack et Hardy ont critiqué le terme de « neutrophile » donné par Ehrlich à ces granulations (granulation ϵ E.); pour eux, les solutions « neutres » d'Ehrlich sont en réalité de véritables solutions acides, et les granulations « neutrophiles » d'Ehrlich sont de véritables granulations acidophiles (oxyphiles fines). Sur cette question des granulations « neutrophiles », notre conviction n'est pas encore faite; ce que nous pouvons dire seulement, c'est que, quand bien même on accepterait la manière de voir des auteurs anglais, il n'en resterait pas moins ce fait qu'entre l'affinité pour les couleurs acides, pour l'éosine en particulier, de ces deux sortes de granulations (α et ϵ), il existe une différence considérable, et qu'il nous semble bien difficile de trouver entre les deux, dans le sang, des formes de passage réelles.

Ce qui a surtout décidé certains auteurs à considérer les granulations éosinophiles comme le produit du développement complet, de la « maturation » des fines granulations du protoplasma des leucocytes à noyau polymorphe dans le sang, c'est la connaissance des cellules à fines granulations éosinophiles du sang du lapin et du cobaye.

Ehrlich a montré en effet que le plus grand nombre des cellules à noyau polymorphe, dans le sang du lapin et du cobaye, contenaient de fines granulations qui avaient une affinité remarquable pour l'éosine. Ces granulations (β E.) avaient les mêmes propriétés histo-chimiques que les granulations éosinophiles (α); seulement elles semblaient avoir plus d'affinité pour l'induline (couleur acide également), et la manière dont elles se comportaient vis-à-vis des colorants acides, après l'action plus ou moins intense de la chaleur, le conduisit à admettre qu'elle ne différait de la granulation α que par la teneur en eau.

On croit, en général, que ces granulations (amphophiles E.) peuvent se colorer aussi bien par les couleurs basiques que par les couleurs acides. Je ne sais pas qu'Ehrlich ait avancé pareil fait, mais cela a été dit par son élève Schwarze. En réalité, je n'ai jamais réussi à colorer par les couleurs

basiques la granulation « amphophile », et quand bien même, dans certains cas, on y arriverait, ce qui est possible, ce serait dans des conditions particulières, à rechercher, tandis que leur affinité pour l'éosine est considérable et très facile à mettre en évidence¹.

Le fait que la granulation β se trouve dans les cellules à noyau polymorphe les a fait assimiler à la granulation ϵ du sang de l'homme. On voyait dès lors dans cette assimilation un fait de plus en faveur de la relation qui existerait entre la granulation ϵ et la granulation α . Kantack et Hardy, obéissant un peu au désir de donner une vue simple et compréhensible des faits, ont cherché à assimiler davantage encore la granulation β à la granulation ϵ ; mais leur manière de voir me semble reposer sur un fait inexact; le voici.

Ehrlich, Schwarze, avaient montré que les solutions aqueuses d'éosine avaient un pouvoir colorant plus grand pour les granulations et le protoplasma cellulaire que les solutions alcooliques, fait sur lequel M. Malassez a aussi attiré l'attention. Kantack et Hardy sont revenus sur ce point, et ils ont divisé les granulations éosinophiles en plusieurs catégories, suivant qu'elles ont une affinité plus ou moins grande pour l'éosine, l'affinité la plus énergique étant mesurée par la colorabilité dans les solutions alcooliques à 95°, l'affinité la moins grande se rapportant à des granulations qui se colorent uniquement dans les solutions aqueuses, glycerinées, ou alcooliques titrant 60°. Suivant eux, la granulation β comme la granulation ϵ appartiennent à la catégorie des granulations le plus faiblement éosinophiles. En fait, il n'y a aucune ressemblance entre l'affinité des deux granulations pour l'éosine. Contrairement à ce que pensent Kantack et Hardy, nous avons vu que la granulation β se laissait colorer très facilement par les solutions d'éosine dans l'alcool à 95°, soit après la simple dessiccation, soit après la fixation par la chaleur, par l'alcool, l'acide chromique, etc. La granulation β semble même avoir une affinité

1. Cette remarque a déjà été faite avant moi par KANTHACK et HARDY, *loc. cit.*

presque aussi grande pour l'éosine que les cellules éosinophiles habituelles du sang de l'homme ; peut-être vaudrait-il mieux ne pas conserver le terme de pseudo-éosinophile qui leur est quelquefois appliqué. Dominici ¹ a montré que l'action des vapeurs d'acide osmique ne gênait pas leur affinité pour l'éosine, mais que la coloration du noyau de la cellule par l'hématoxyline ou l'hématéine, faite sans précautions, pouvait masquer complètement les granulations. Ce dernier fait avait été vu par Schwarze. Comme la granulation β a été peu étudiée, je crois bon d'indiquer les réactions que j'ai essayées sur cet élément. On la met facilement en évidence par l'éosine sur des préparations desséchées et fixées par l'acide chromique à 1 p. 100, le sublimé, les bichromates alcalins, l'alcool absolu, l'alcool-éther, les vapeurs d'acide osmique. La coloration du noyau par l'hématoxyline ou l'hématéine, si l'on a soin de faire agir peu de temps ces réactifs, ne gêne pas la coloration de la granulation par l'éosine ; on obtient de bons résultats, par exemple, sur les préparations desséchées et fixées par les vapeurs d'acide osmique à 1 pour 100 pendant 35 à 50 secondes. La coloration du noyau par le bleu de méthylène n'exige pas les mêmes précautions. Ces granulations peuvent encore être mises facilement en évidence sur une préparation simplement desséchée et qui a été trempée dans l'eau ², ou qui a subi l'action de la solution d'ammoniaque étendue à 1/50, du formol à 10 p. 100, de l'éther, du chloroforme, de l'essence de térébenthine. Elles ne se colorent pas en noir par l'acide osmique, elles se colorent en jaune par la solution iodo-iodurée. Sur des préparations fixées par la chaleur, l'action de l'acide nitrique à 1/50 les laisse intactes et ne gêne pas leur coloration ; l'acide acétique à 1/50 m'a semblé nuire quelquefois à leur coloration et quelquefois même les faire disparaître. Ces granulations se voient sur les leucocytes vivants ; elles sont plus fines et moins réfringentes que les granulations éosinophiles α .

La connaissance de cette granulation va nous servir à es-

1. *Soc. de biol.*, juillet 1897.

2. Contrairement à ce que Schwarze semble penser (*loc. cit.*, p. 88).

sayer de résoudre la dernière question que nous ayons à poser, à savoir, si, au point de vue des granulations et des réactions histo-chimiques, il existe des formes de passage entre les mononucléaires et les polynucléaires, dans le sang.

Voici ce que nous avons observé dans le sang normal du lapin : la cellule à granulations β est une cellule à noyau polymorphe ; les cellules mononucléaires du sang de cet animal ne possèdent pas ces granulations. Parmi les leucocytes à noyau polymorphe, il en est qui ne contiennent aucune granulation β , d'autres qui en sont remplis ; enfin, il existe toutes les formes intermédiaires entre ces deux extrêmes au point de vue du nombre des granulations. Il faut donc penser que la granulation β peut prendre naissance dans les leucocytes qui ont un noyau polymorphe, mais il est difficile de conclure, comme certains auteurs¹, à une élaboration progressive dans le sang, commençant dans les mononucléaires, et se poursuivant dans le sang même au fur et à mesure de la transformation du noyau.

L'étude des réactions histo-chimiques nous conduit donc à admettre que les globules à noyau polymorphe et les globules éosinophiles forment, dans le sang normal, des types assez bien définis.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons pu montrer un certain nombre de faits que nous devons maintenant résumer.

1° Dans le sang normal des mammifères, de l'homme en particulier, aussi bien au point de vue morphologique qu'au point de vue des réactions histo-chimiques, on ne trouve pas toutes les formes intermédiaires nettes qui permettraient de relier les uns aux autres les leucocytes à noyau arrondi, les leucocytes à noyau polymorphe et les leucocytes à granulations réfringentes éosinophiles. On trouve au contraire toutes les formes intermédiaires entre la plupart des mononucléaires. Dans certains cas de leucémie, on peut rencontrer

1. EVERARD, DEMOOR et MASSART, Sur les modifications des leucocytes dans l'infection et l'immunisation (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1893, p. 163).

dans le sang toutes les formes intermédiaires entre les plus petits mononucléaires et les leucocytes à noyau polymorphe. Ces formes existent dans le sang normal, mais y sont rares.

2° Les leucocytes éosinophiles du sang normal de l'homme ont d'une façon presque constante un noyau remarquable par ses caractères spéciaux. Il est le plus souvent double, quelquefois triple ou plus rarement découpé, jamais, en tous cas, grand et arrondi comme cela se voit dans certains cas de leucémie. Il n'y a pas dans le sang normal de l'homme d'intermédiaires véritables entre les fines granulations du protoplasma des leucocytes à noyau polymorphe et les granulations réfringentes éosinophiles. Les fines et spéciales granulations éosinophiles des leucocytes à noyau polymorphe du sang du lapin ne naissent pas à l'intérieur des cellules mononucléaires dans le sang même.

3° Les cellules éosinophiles du sang normal de l'homme, du sang de la leucémie, du sang de certaines maladies où elles sont en plus grand nombre, possèdent des mouvements amiboïdes véritables. On peut dans la leucémie observer des mouvements partiels au niveau de cellules qui semblent correspondre aux grandes cellules à grand noyau unique et arrondi.

4° Les petites cellules mononucléaires qui, dans le sang normal de l'homme et dans le sang de certaines leucémies ganglionnaires où elles sont nombreuses, ne paraissent pas en général posséder de mouvements, sont cependant capables de pousser des pseudopodes, si on s'en rapporte aux résultats que donne l'observation de la lymphe des batraciens.

5° Le noyau bourgeonnant des globules blancs du sang paraît appartenir aux formes les plus actives ; la forme bourgeonnante du noyau n'exprime donc pas la mort, la dégénérescence, le déclin du leucocyte ; elle semble jusqu'à un certain point révéler l'activité du protoplasma de la cellule, mais elle ne correspond pas nécessairement à un état préliminaire à la division de celle-ci.

6° Parmi les globules blancs de la lymphe des batraciens observés pendant leur division *in vitro*, à l'état vivant,

chez l'axololt, ou à l'aide des réactifs fixateurs, chez la grenouille, il en est un certain nombre sur lesquels on peut constater qu'un des deux fragments cellulaires ne contient pas de portion du noyau.

7° La mort des cellules lymphatiques des batraciens, *in vitro*, permet d'observer les différentes phases de processus dégénératifs aboutissant à une fragmentation nucléaire; la présence de formes du même genre dans les exsudats inflammatoires permet de rapporter à des cellules dégénérées certains leucocytes plurinucléés, bien différents des formes habituelles du sang, par exemple, à noyaux découpés ou multiples qui, elles, sont des cellules parfaitement vivantes.

Quant aux conclusions générales, elles sont bien difficiles à donner d'une façon précise sur un sujet si important et si vaste. Cependant, nous croyons pouvoir résumer ainsi les notions qui se dégagent de ce travail :

La distinction des différents types de globules blancs est justifiée, quand on se place au simple point de vue morphologique et qu'on envisage les formes les plus nettement différenciées. Néanmoins ces éléments font partie de la même famille, car, malgré des différences, l'activité amiboïde, propriété physiologique fondamentale, est commune à tous. Il est très possible qu'une forme unique leur donne naissance.

La différenciation de ces types dépend vraisemblablement de plusieurs facteurs. Parmi eux, il faut distinguer le développement normal et progressif d'une forme jeune, qui explique, en les rapportant à des étapes diverses de leur évolution, certaines formes dissemblables. La diversité des conditions physiologiques dans lesquelles se trouvent placés les globules blancs pendant leur existence est une autre cause de cette différenciation; ce qui nous laisse penser que certains de ces types ne sont peut-être pas absolument fixes et définitifs.

Dans le sang normal de l'homme et des mammifères, on peut observer entre certains de ces types toutes les formes intermédiaires. D'autres leucocytes apparaissent comme formant des groupes plus distincts. Par conséquent, sem-

ble-t-il, ce n'est pas seulement dans le sang des voies circulatoires générales, mais aussi dans les organes hématopoiétiques et ailleurs, qu'il faut rechercher ces formes intermédiaires permettant de réunir les unes aux autres les différentes formes de globules blancs, et qu'il faut aller étudier les conditions qui président aux transformations de ces types morphologiques.

Je tiens, en terminant, à remercier mon maître M. Malassez d'avoir bien voulu me faire profiter de ses conseils et de son expérience pour mener à bonne fin ce travail.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
DIEULAFOY.

Vu : *Le Doyen,*
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

